IL

POLICLINICO

PERIODICO DI MEDICINA, CHIRURGIA ED IGIENE

FONDATO NEL 1893 DAI PROFESSORI

GUIDO BACCELLI **FRANCESCO DURANTE**

SEZIONE MEDICA

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Volume XLVIII - Anno 1941

ROMA

Editore: LUIGI POZZI

N. 14 — Via Sistina — N. 14

—

1941-XX

COLLABORATORI EFFETTIVI

DELLA

SEZIONE MEDICA

Volume XLVIII (1941)

Indice alfabetico delle memorie originali pubblicate nell'anno 1941 sulla

Sezione Medica del "POLICLINICO,,

Volume XLVIII (1941)

LAVORI ORIGINALI.

Volume XLVIII Roma, 1° Gennaio 1941 - XIX Num. 1

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Clinica Medica Generale della R. Università di Roma

Direttore: prof. Cesare Frugoni

Azione della deidro-tachisterina (A.T. 10 di Holtz) su alcuni elettroliti e sulla β-glicero-fosfatasi del siero in un caso di tetania idiopatica.

Dott. Armando Guarnaschelli-Raggio

Pubblichiamo la presente osservazione — la prima in Italia — sui rapporti tra deidro-tachisterina ed elettroliti del siero nella tetania, soprattutto come corollario alle ricerche sperimentali eseguite nella nostra Clinica e dirette a studiare i rapporti tra Metabolismo Minerale e detta sostanza ed il suo meccanismo d'azione (5, 16, 30, 31).

È difatti sempre interessante un raffronto tra dati esclusivamente sperimentali e dati ottenuti dall'osservazione sull'uomo, tanto più che non è sempre lecito ravvicinare il comportamento di quest'ultimo con quello dei comuni animali da laboratorio, così profondamente differenti sotto tutti gli aspetti, alimentazione compresa. D'altra parte un'eventuale concordanza di risultati avvalora non solo le analoghe ricerche sperimentali, ma, indirettamente, anche quelle che solo su animali si possono condurre.

Ci limitiamo a presentare un'unica osservazione perchè i casi di tetania, specie di tetania idiopatica degli adulti, sono molto rari e raccogliere una casistica anche modesta richiederebbe certamente non poco tempo. Tuttavia questo fatto ci sembra non diminuisca l'interesse della presente ricerca, che, comparata con altre simili, vuol contribuire a maggiormente chiarire i rapporti tra il nuovo regolatore del Metabolismo Minerale — che per merito di F. Holtz si è aggiunto al parathormone e alla vitamina D — e il Metabolismo Minerale stesso, rapporti che ancor oggi — a sette anni dalla prima

comunicazione di Holtz — non si possono certo ritenere sicuramente conosciuti.

Benchè la nostra osservazione riguardi un caso di tetania, esorbita dalle nostre intenzioni intrattenerci su questa sindrome; ci limiteremo a ricordare solo le nozioni essenziali.

Le tetanie si dividono in due grandi categorie: le endogene e le esogene.

Le endogene comprendono la spasmofilia, la tetania postoperatoria paratireopriva, che — grazie ai progressi della tecnica operatoria — si fa ogni giorno più rara, le tetanie da paratiroiditi conseguenti ad infezioni generali, le tetanie da gravidanza e da osteomalacia, la tetania epidemica.

Alle esogene appartengono la tetania gastrica da stenosi pilorica o delle parti alte dell'intestino — nella cui patogenesi sembra abbia molta importanza la declorurazione consecutiva ai frequenti rigurgiti (62) —, la tetania da sprue, da iperventilazione, da eccessivo apporto di bicarbonati o fosfati, da iniezioni di citrato di sodio, da intossicazioni di fluoro.

La patogenesi, secondo i più, consiste in una diminuzione della calcemia e più precisamente della quota ionizzata dal calcio ematico, quota che è quella che influenza direttamente l'eccitabilità neuro-muscolare e che non è proporzionale alla calcemia totale. Tuttavia, se la nozione che la quantità degli ioni calcici non è proporzionale alla calcemia totale permette di comprendere l'esistenza di gravi ipocalcemie senza tetania, come avviene nella nefrosi, nella leishmaniosi e in certe nefriti iperazotemiche, e anche di casi di tetania normo, o addirittura, lievemente ipercalcemica, in linea di massima si può dire che ogni abbassamento della calcemia sotto i 7 mg.% è causa di rilevanti aumenti, fino alla tetania, dell'eccitabilità neuro-muscolare.

La concentrazione ematica degli ioni calcici è in dipendenza di svariati fattori: normale funzionabilità delle paratiroidi, concentrazione ematica di altri elettroliti (fosforo, magnesio, potassio, sodio), pH del sangue e tasso delle siero-albumine.

Però la sola diminuzione degli ioni calcici non è sufficiente a spiegare tutte le tetanie: Decourt e Tardieu (19) ammettono — in base ad osservazioni personali — accanto alle ipocalcemiche l'esistenza di « tetanie neurogene » nelle quali si rinvengono solamente alterazioni a carico del sisema nervoso centrale e in particolare del mesencefalo. Questi autori inoltre pensano che anche le tetanie ipocalcemiche richiedano per estrinsecarsi l'esistenza di alterazioni del sistema nervoso; infatti mentre non è dimostrabile un'azione del calcio ionizzato sul muscolo, è evidente la sua influenza sull'apparato neuro-muscolare. Ipotesi questa che trova appoggio anche nell'osservazione che farmaci sprovvisti da ogni azione sul Metabolismo del calcio sono tuttavia capaci di produrre un aumento dell'eccitabilità neuro-muscolare (22).

L'ipoparatiroidismo è dalla maggioranza ritenuto il fattore etiologico più frequente; alcuni però pensano che le manifestazioni tetaniche non siano in rapporto con una deficiente funzione paratiroidea, ma con un avvelenamento endogeno da guanidina, teoria questa — come fa notare Rondoni (72) — conciliabile con la paratiroidea perchè non è improbabile che la guanidina, al pari di altre anime biogene (adrenalina, colina, istamina), agisca modificando l'equilibrio ionico ed in particolare il rapporto K/Ca. Secondo Behrendt (3) esistono però nette differenze tra le due forme di tetania: nel muscolo tetaniaco il rapporto K/Ca è sempre aumentato, ma mentre nella tetania paratiroidea ciò avviene per un aumento del potassio, nella guanidi-

nica avviene per una diminuzione del calcio. Spadolini e collaboratori (85) invece pensarono, essendo riusciti a produrre sperimentalmente manifestazioni paragonabili a quella della tetania paratireopriva mediante l'estirpazione dei nervi mesenterici, che le paratiroidi regolino il trofismo del tubo digerente e che la loro estirpazione od ipofunzione permetta l'assorbimento enterico di sostanze tossiche di tipo aminico e responsabili direttamente della sindrome.

Dal punto di vista sintomatologico la forma tipica di tetania si riconosce, al di fuori dei tipici accessi, soprattutto esaminando elettricamente (segno di Erb) o meccanicamente (segno di Chwostek I, segno di Trousseau) l'eccitabilità neuro-muscolare, nella cui alterazione si compendia la sindrome, oppure mediante la determinazione chimica della calcemia.

Alcuni autori però — come Jelke (52) — asseriscono che l'assenza di aumento dell'eccitabilità neuro-muscolare e di ipocalcemia non sono sufficienti a escludere la diagnosi di tetania, perchè non di rado si sono osservati casi di questo genere in cui è comparsa una complicanza caratteristicamente tetaniaca, quale l'epilessia tetaniaca, la cataratta, l'ileo o il tetano cardiaco. Sono queste le cosiddette « forme larvate » che troppo spesso sfuggendo alla giusta diagnosi rendendo la tetania assai più rara di quello che realmente sia.

Caratteristica delle forme larvate è il decorso monosintomatico, particolarmente frequente quello consistente in disturbi dell'apparato digerente a tipo ulceroso e colecistico ed infatti Langenskiöld (54) ne ha raccolto ben 15 casi ed altri ne sono stati descritti da Kaijser (48), Pendergrass e Comroe (64). In tutti questi ammalati — per lo più donne — alla sintomatologia dominante si accompagnavano quali lievi equivalenti tetanici: disestesie del gusto, iperacusie, discromazie, paraestesie alle estremità.

Lungo e inutile sarebbe ricordare tutte le terapie tentate nella tetania, tanto più che solo ben poche si dimostrarono realmente efficaci. Tra queste la terapia acidificante con cloruro di ammonio dovette essere abbandonata, perchè causa di intensi dolori osteo-muscolari e di lesioni renali; la introduzione paraenterale di sali di calcio si dimostrò di effetto troppo transitorio e perciò attualmente vi si ricorre solo per troncare minacciose crisi; la vitamina D, ottima nella spasmofilia, salvo qualche sporadico successo (8) — specie se associata a somministrazioni di calcio (82) — è nella maggioranza dei casi inefficace al pari dell'opoterapia tiroidea. Difficilmente si possono giudicare altre terapie, quali l'introduzione di osso sintetico e la simpaticectomia cervicale, perchè troppo scarsamente sperimentate. Leriche e Jung (55) ottennero dei successi con l'introduzione endomuscolare di osso puro di Swante-Orell, confermando così gli antichi risultati di Oppel (63) che usava introdurre sotto la cute dello sterno osso di bue bollito, e Laignel-Lavastine (53) recentemente ha comunicato un brillante risultato in seguito alla resezione del simpatico cervicale destro in un caso di tetania particolarmente ribelle.

In ogni modo quando è entrata in scena la deidro-tachisterina due erano le terapie generalmente usate: il parathormone e il trapianto ghiandolare. Queste terapie, entrambe squisitamente etiologiche, non sono però esenti da svantaggi. Il trapianto — che in Italia fu eseguito, e con successo, per la prima volta in un caso di Frugoni, Scimone e Comolli (24) — difficilmente attecchisce e va sempre incontro al riassorbimento. Il parathormone è dotato di un'azione rapidamente transitoria tanto che nelle forme gravi è indispen-

sabile iniettarlo più volte nello stesso giorno, inoltre dà assuefazione e ha un costo assai elevato. Perciò quando Holtz comunicò nel 1933 di aver trovato in un derivato dell'ergosterina un nuovo rimedio per la tetania, la deidro-tachisterina — cui prudentemente impose in via provvisoria il nome di A. T. 10 (preparato antitaniaco n. 10), — il prodotto fu subito largamente sperimentato.

In un precedente lavoro (30) abbiamo dettagliatamente esaminata la vasta bibliografia sull'argomento, perciò qui ci limiteremo a riassumere i dati essenziali.

Il ritrovato di Holtz è una soluzione oleosa al 0,5 % di deidro-tachisterina, cioè di un composto idratato della tachisterina, che si ottiene — al pari della vitamina D — dall'ergosterina mediante irradiazione con raggi ultravioletti. La tachisterina poi con la vitamina D_2 e la tossisterina fa parte del cosiddetto « fattore di calcinosi », cioè di quel « quid » che sempre si accompagna — secondo la concezione di Holtz — alla vitamina D ed è causa delle manifestazioni tossiche da iperdosaggio di vitamina, manifestazioni consistenti essenzialmente in una alterazione del Metabolismo del Calcio.

Lungo sarebbe elencare gli autori che riferiscono successi ottenuti con la deidro-tachisterina in casi di tetania, particolarmente postoperatoria, basterà ricordare che nel 1937 Clairmont (14) scriveva che in oltre 400 casi non si ebbe nessun vero insuccesso e che tutti erano ormai concordi nell'affermare la superiorità di questa sostanza sul parathormone e sullo stesso trapianto, dato che a non pochi riuscì di dominare con essa gravi tetanie quando il parathormone o aveva provocato assuefazione o si era sin dall'inizio mostrato inefficace.

La deidro-tachisterina inoltre si mostrò anche molto utile, sia come mezzo profilattico che curativo, nelle numerose complicanze della tetania ed in particolare nell'epilessia.

Il campo d'applicazione della deidro-tachisterina non tardò poi ad estendersi a tutte le forme direttamente riportabili ad una insufficienza paratiroidea, e a quelle nella cui patogenesi è sospettabile uno stato transitorio o permanente di ipocalcemia.

E i successi non mancarono nell'otosclerosi (83), in certe emicranie (35-37), nell'asma bronchiale (4), negli esantemi anafilattici (27). Inoltre la deidro-tachisterina si mostrò particolarmente efficace nella terapia della trombosi (11), delle flebiti croniche (17), delle sindromi emorragiche da morbo di Werlhof (39-51-68) e di certi casi di emofilia (21-26-65-69-78), dell'impetigo herpetiforme con (2-76-77-79-80-81) o senza ipocalcemia (25), della psoriasi pustolosa ipocalcemica (77-86) e di qualche caso di sclerodermia (47-80).

Nei confronti del parathormone la deidro-tachisterina ha il vantaggio della via di introduzione (orale), dell'azione più duratura con curva ipocalcemica più regolare, dell'assenza di assuefazione, del minor costo. Contro tutti questi vantaggi esiste lo svantaggio dell'effetto più lento per cui nei gravi attacchi, in attesa che il farmaco cominci ad esplicare la sua azione, è necessario ricorrere contemporaneamente al parathormone o al calcio endovenoso.

L'inconveniente più serio è però che la responsività alla terapia è strettamente individuale ed è quindi necessario ogni volta stabilire, attraverso cauti tentativi — per non incorrere in iperdosaggi, — la dose utile. Ciò

richiede frequenti determinazioni della calcemia, e perciò, almeno nei primi tempi, il ricovero ospedaliero.

Le difficoltà del dosaggio appaiono manifeste dall'esame della letteratura, dalla quale risulta anche come dopo anni di esperienza, i vari autori non abbiano ancora raggiunto l'accordo. Holtz (43) consiglia di iniziare la terapia saggiando la sensibilità del soggetto con piccolissime dosi, quindi di somministrare 5 cc. e solo nel caso che la calcemia non sia mutata notevolmente passare con cautela dopo 3-4 giorni a 10 cc., cercando sempre di non superare i 25 cc. in tre settimane. Lo stesso autore (43) riferisce però che i casi di aumentata prestazione fisica, di gravidanza, di allattamento richiedono dosi 2-10 volte maggiori. Albright (1) dà all'inizio 3 cc. pro die e raggiunta la normalizzazione della calcemia 1 cc. 3-5 volte per settimana. Hoesch (33) tratta i suoi casi con 2-10 cc. alla settimana, Prohaska (66) con 1 cc. al dì e Rieder (71) con 3-6 cc. alla settimana.

Per altri autori invece è preferibile somministrare dosi iniziali piuttosto alte: Jaffè (51) in un caso di trombopenia diede a lungo 5 cc. a giorni alterni; Jelke (52) consiglia di cominciare con 6-10 cc.; Feledy (20) ottenne effetto solo con la somministrazione simultanea di 10 cc., mentre le dosi di 2-6 cc. erano rimaste senza azione; Schmidt-La Baume (80) diede in un caso di tetania postoperatoria con impetigo herpetiforme 15 cc. e in un caso di cheloide arrivò a 100 cc. in 15 settimane; Gissel (26) somministrò per 5 giorni 10 cc.; Martini e Heymer (58) con una dose di 15 cc. non riuscirono a troncare una grave crisi tetaniaca. Infine Jacobi e Tigges (50) riferiscono di aver riscontrato nell'uomo una grande sopportabilità alle forte dosi.

Nonostane l'incertezza nel dosaggio solo molto raramente la somministrazione di deidro-tachisterina è stata seguita da disturbi: Sainton (75) in un caso notò senso di calore, sudorazioni profuse, stordimento, astenia e tremori di breve durata; Feledy (20) forte cefalea.

Holtz interpreta questi fatti come manifestazioni ipercalcemiche da errato dosaggio e insiste nel raccomandare la più grande precauzione nel somministrare dosi elevate perchè frequentemente la calcemia, dopo non aver presentato per alcuni giorni modificazioni, s'innalza bruscamente al di sopra della norma (43). Comunque i disturbi sono per lo più transitori e raramente richiedono la somministrazione di ormone follicolare, che, dalle esperienze di Holtz e Rossmann (45-46), è risultato il più efficace antagonista della deidro-tachisterina. A questo proposito ricorderemo anche che Bufe (10), in base a reperti istologici sperimentali, consiglia di associare alla sostanza la vitamina A, che avrebbe il potere di neutralizzarne la tossicità. Holtz poi dimostra l'innocuità di un giusto dosaggio riferendo i reperti di autopsie di individui trattati a lungo (340 cc.) (42) e di biopsie di cani (43): in nessun caso si rilevarono lesioni riferibili alla deidro-tachisterina. Analogamente Jelke (52) e Reider (70).

Rarissimi furono gli insuccesi della deidro-tachisterina: Winterstein (88) ne ebbe uno in un caso di tetania idiopatica e Wanke (87) un altro in un caso di trombopenia essenziale di Glazmann. Solamente Jacobi e Tigges (50) si mostrano scettici sull'efficacia del preparato in base all'osservazione di casi di nefrosi, osteite fibrosa localizzata, sprue.

Nonostante il grande successo del preparato e la sua diffusione, specialmente in Germania, rare e per lo più incomplete sono le notizie sul suo meccanismo d'azione.

Tutti sono concordi nel riconoscere alla deidro-tachisterina una azione ipercalcemizzante prolungata caratterizzata da un periodo di latenza di 3-4 giorni e da un frequente effetto paradosso. Ma mentre Siwe (84) riscontrò un aumento della frazione ionizzata, Holtz (44) trovò un aumento del calcio colloidale e Rose e Sundermann (73) videro aumentare proporzionalmente tanto la frazione diffusibile che l'indiffusibile.

Più scarse e incerte sono le notizie nei riguardi del fosforo. Hoff (40) trovò iperfosforemia iniziale alla quale seguì ipofosforemia, Gold (28), Christophe (13) riscontrarono pure iperfosforemia al contrario di Hoesch (33), di Brand, Holtz e Putschar (6) e di Siwe (84), che sperimentalmente videro il fosforo ematico oscillare indifferentemente. Nell'uomo Albright (1), Greene e Swanson (29) e Rose e Sunderman (73) notarono ipofosforemia.

Hoff (40) studiò nell'uomo anche il comportamento del potassio e del magnesio e osservò a carico del primo oscillazioni prive di caratteristiche e a carico del secondo un aumento iniziale.

Albright e collaboratori (1) furono i soli poi a determinare in un caso di tetania postoperatoria l'attività fosfatasica, che con la terapia bruscamente diminuì.

Nei riguardi del come la deidro-tachisterina ingrani sul Metabolismo Minerale le opinioni sono divise in due campi.

Decourt (18) e Brull (9) pensano che la deidro-tachisterina agisca a spese del tessuto osseo, dato che determina ipercalciuria; Christophe (13), Friedrich (23), Jelke (52), Greene e Swanson (29), Holtz (41) e Siwe (84), invece ammettono un'azione sull'assorbimento o sull'eliminazione enterica del calcio, tramite o no il sistema nervoso vegetativo. A questo proposito bisogna però ricordare che nessuna di queste diverse opinioni è frutto di ricerche sperimentali dirette a studiare il comportamento dello scheletro.

Chiuderemo questa parte introduttiva ricordando i risultati delle ricerche sperimentali eseguite nella nostra Clinica.

Nel siero di coniglio (30) è stato studiato il comportamento del calcio, fosforo, magnesio, potassio e della β-glicero-fosfatasi sia dopo la somministrazione di piccole dosi isolate di deidro-tachisterina, sia durante la somministrazione continuata delle stesse dosi. Nella prima condizione si è osservato assenza di tossicità, modica e piuttosto tardiva (3-5 giorni dopo la somministrazione) ipercalcemia, precoce e spiccata iperfosforemia alla quale si accompagnò — benchè non sempre direttamente dimostrabile per la probabile interferenza di cause estranee — ipopotassiemia. Non si rilevarono modificazioni a carico della magnesiemia e della fosfatasemia. La somministrazione di dosi ravvicinate fu spiccatamente tossica e caratterizzata da un accentuato dimagramento degli animali, che presentarono nel siero in prima linea elevata ipercalcemia. Le variazioni a carico del fosforo e del potassio si attenuarono fino a scomparire quasi completamente e mentre il magnesio — anche in questa condizione — non mostrò modificazioni degne di rilievo, l'attività fosfatasica diminuì molto sensibilmente.

Le ricerche sulla composizione minerale dello scheletro (31) permisero poi di escludere che la deidro-tachisterina influenzi il Metabolismo Minerale a spese del tessuto osseo: infatti non si rinvennero segni di demineralizzazione. Lo scheletro però presentò un sensibilissimo aumento del magnesio, fatto questo di difficile interpretazione, ma sicuramente caratteristico.

Boscardi (5) non notò negli stessi animali variazioni notevoli della cal-

ciura ed invece osservò, durante la somministrazione protratta del preparato, forte fosfaturia.

Infine ricorderemo che, eccetto Hoff, nessun autore fece seguire alla somministrazione di deidro-tachisterina la determinazione sistematica nel siero umano di più elettroliti contemporaneamente. Riassumendo i risultati di Hoff (40) faremo notare che neppure questa osservazione si può considerare completa; infatti le determinazioni non furono eseguite dopo un'unica dose, ma durante una somministrazione quotidiana del preparato, inoltre i dosaggi non si seguirono regolarmente ogni 24 h., ma si iniziarono a distanza di 4 giorni dalla prima dose e si succedettero a intervalli irregolari di 3-4 giorni per il calcio, il fosforo e il potassio e ad intervalli ancora più grandi per il magnesio, il cui comportamento fu studiato attraverso sole 3 determinazioni, distanziate le prime due di ben 22 giorni e l'ultima di 2. Ora, dato che la deidro-tachisterina, in base a quanto riferisce la quasi totalità degli autori e a quanto noi stessi riscontrammo, non si può considerare una « sostanza di passaggio », cioè una sostanza le cui uscite giornalmente pareggino le entrate, è facilmente comprensibile come la tecnica seguita da Hoff nella sua osservazione sia inadatta per conoscere la vera azione del preparato sugli elettroliti del siero: infatti con la somministrazione continua si osserva un effetto che è il risultato della sovrapposizione dell'azione delle singole dosi, iniziando una dose ad esplicare il suo effetto quando ancora perdura quello delle antecedenti. Difficilmente perciò è valutabile l'intenstà dei fenomeni e la loro successione, senza contare poi che lo stesso comportamento di uno o più elettroliti può apparire completamente diverso da quello che in realtà è.

Hoff osservò una progressiva e netta azione ipercalcemizzante (da mg. 5,5 a mg. 10 %) mentre il potassio oscillava indifferentemente, caso mai con tendenza ad un lieve aumento; quindi l'abbassamento del rapporto K/Ca si compì solo grazie all'aumento della calcemia. Il fosforo mostrò un iniziale innalzamento di circa 1 mg % poi si abbassò di circa 1,5% mg. al disotto del valore iniziale e il magnesio aumentò modicamente (da mg. 1,8 a mg. 2,1 %).

Prima di esporre i risultati ottenuti riferiremo brevemente la storia clinica e l'obbiettività del nostro malato.

Q. Enrico, anni 42, da Roma, pensionato dello Stato.

Nulla di particolare nell'anamnesi familiare e fisiologica: non abitudini scorrette. Nell'anamnesi patologica l'unico fatto degno di rilievo è che, durante la guerra europea, fu esposto all'azione di gas tossici da combattimento. Il paziente non sa dare particolari, ricorda solo che venne ricoverato all'Ospedale Militare di Firenze ove gli furono riscontrate lesioni a carico del polmone destro e che una volta durante la degenza presentò un'abbondante emottisi (oltre un bicchiere). Dall'Ospedale dopo circa 4 mesi venne dimesso guarito.

L'attuale malattia ebbe i suoi inizi nel 1923. La descrizione è assai imprecisa: sembra che in tale epoca siano comparsi attacchi tonici generalizzati mai preceduti da aura, mai accompagnati da incontinenza degli sfinteri o seguiti da una fase clonica. I familiari gli hanno riferito che durante tali attacchi si morde la lingua, ha bava alla bocca, con le mani assume un atteggiamento particolare identificabile alla « mano da ostetrico », perde la conoscenza e cade a terra, però cadendo non si è mai ferito. La durata dell'accesso è in media di 30' e lascia il paziente non sofferente, ma stordito e con completa amnesia retrograda.

Le crisi, che all'inizio lo colpivano ogni 5-6 mesi, con l'andar del tempo aumentarono di frequenza ed attualmente in certi periodi si presentano persino 4-5 volte al giorno, però conservano le medesime caratteristiche.

L'ammalato è un normotipo, bradipsichico, in buone condizioni generali. Si nota iperpigmentazione della cute al volto e alle pliche cutanee. L'esame obbiettivo distret-

tuale è completamente negativo, al capo si nota solo una completa calvizie. Pure negativo è l'esame del sistema nervoso. Vi è assenza di tutti e tre i segni di Chwostek e del fenomeno pedale, esiste però un Trousseau positivo.

Le ricerche collaterali hanno dato:

Esame delle urine ed emocromocitometrico: nulla di notevole.

Reazioni per la lues nel siero (Wassermann, Meinicke, Khan): negative.

Cutireazione alla tubercolina: leggermente positiva.

Pressione arteriosa: 100/60 mm. di Hg. al Riva-Rocci.

Radiografia del torace e ortodiagramma: apice destro meno ampio e trasparente con qualche stria di fibrosi. Cuore medianizzato. Diametri cardici normali.

Esame parassitologico delle feci: blastocystis hominis ed endolimax nana.

Metabolismo Basale: — 3 %.

Esame neuropsichiatrico: negativo.

Esame oculistico: non segni di opacizzazione del cristallino. Non altre alterazioni.

Calcemia: mg. 6,10 %.

Potassiemia: mg. 20,30 %.

La mattina dell'11 marzo 1939, a quattro giorni dall'ingresso, il paziente fu all'improvviso colto da un forte attacco tonico generalizzato con perdita delle urine e bava alla bocca. I riflessi oculari erano presenti, non si ebbe perdita della conoscenza, ma intensa confusione mentale; non Trousseau, non Chwostek. In 15' tutto si dileguò e l'ammalato ritornò completamente normale presentando però complea amnesia. Si eseguì subito una determinazione della calcemia, che risultò di mg. 6,70 %.

Per ragioni indipendenti dalla nostra volontà non è stato possibile eseguire la misurazione elettrica dell'eccitabilità neuro-muscolare, tuttavia, anche in assenza di questo importante dato il nostro Maestro prof. C. Frugoni formulò la diagnosi di tetania idiopatica degli adulti.

Non si tratta certo di una tetania conclamata, ma di una forma larvata che si estrinseca attraverso disturbi psichici e crisi di epilessia tetaniaca.

Nell'obbiettività v'è da notare l'iperpigmentazione cutanea a tipo addisoniano — sulla cui frequenza nei tetaniaci ha specialmente insistito Schmidt-La Baume (80) — e la precoce e completa calvizie, pure molto frequente secondo Holtz (43). Tra i dati negativi è da rimarcare l'assenza di alterazioni del cristallino, che sono la complicanza più frequente a riscontrarsi nei tetaniaci di antica data, avendosi secondo Holtz (42) almeno nel 50 % dei casi e secondo Hoesch (34) addirittura nell'80 % senza distinzioni di età e di gravità di decorso.

Le crisi ipertoniche presentate dal nostro ammalato non si possono a loro volta considerare l'espressione di una classica epilessia tetaniaca, perchè in questa — secondo Hoesch (34), che si è particolarmente occupato dell'argomento — le convulsioni per lo più sono unilaterali, la fase tonica è regolarmente seguita dalla fase clonica e non esiste perdita della conoscenza nè amnesia retrograda. Tuttavia a questo proposito si deve ricordare che se la complicanza dell'epilessia è molto frequente, specie nella forma idiopatica, tanto da aversi — sempre secondo Hoesch (36) — in oltre il 50 % dei casi, la forma tipica è piuttosto rara e spesso il miglior criterio per differenziarla dalle essenziali è quello ex adiuvantibus con deidro-tachisterina (38). Noteremo anche che nell'ultimo attacco cui assistemmo non si ebbe perdita della conoscenza, perciò a questo dato solo anamnestico non possiamo dare molta importanza, soprattutto per la frequenza con la quale i cosiddetti svenimenti tetaniaci accompagnano le crisi di epilessia tetaniaca.

Con la diagnosi invece inquadrano benissimo la spiccata ipocalcemia, i lievi disturbi psichici (bradipsichia) e soprattutto la presenza di un segno di Trousseau, anche se incostante.

Il caso quindi ci sembrò dei più atti per studiare nell'uomo l'effetto della deidro-tachisterina sugli elettroliti del siero.

A questo scopo, eseguite le varie determinazioni, somministrammo 5 cc. di deidro-tachisterina e per sette giorni consecutivi ripetemmo i dosaggi. Abbiamo scelto la dose di 5 cc. perchè — secondo Holtz (43) — è quella che si può sempre impunemente somministrare e nello stesso tempo è quella che solo raramente si è mostrata priva di azione. Avendo osservato una completa sopportabilità al farmaco da parte del nostro paziente e modiche modificazioni della calcemia a 11 giorni di distanza ripetemmo la somministra-

zione, dando — sempre per os —, 8 cc. Per ragioni indipendenti dalle condizioni dell'ammalato non fu però possibile questa volta eseguire ogni giorno i prelevamenti.

Diremo subito che entrambe le somministrazioni furono benissimo sopportate e che subbiettivamente l'ammalato notò già dopo 24 h. un sensibile miglioramento. Durante tutto il periodo dell'osservazione non si presentò nessuna crisi e obbiettivamente si constatò una netta diminuzione della bradipsichia e dell'apatia. La pressione arteriosa misurata quotidianamente si mantenne invariata, invece si osservò un lieve aumento di frequenza delle pulsazioni che da 60-88 passarono a 80-90 al 1'. Al termine di questo periodo il paziente sentendosi molto migliorato volle lasciare la Clinica dopo una degenza di 31 giorni e non si è più ripresentato.

Non ci dilungheremo a descrivere le tecniche usate nelle determinazioni, ci limiteremo ad elencarle aggiungendo che sono quelle che comunemente si usano nel Laboratorio di Chimica della Clinica.

La calcemia venne determinata con il metodo di Melli (59), la fosforemia con quello di Briggs (7), la potassiemia con quello di Kramer e Tisdall modificato (15), la magnesiemia con quello di Morgulis modificato (15) e la fosfatasemia con quello di Kay (49) (3 h. in termostato a 38°) esprimendo però i valori, invece che in unità fosfatasiche, direttamente in mg. % di P inorganico.

I prelevamenti furono compiuti al mattino a soggetto digiuno da almeno 12 h. e consistevano in circa 40 cc. di sangue. Durante l'esperienza l'ammalato fu tenuto a vitto ospedaliero costante nella composizione e nella quantità.

Inoltre eseguimmo prima e dopo ambedue le serie di prelevamenti un esame emocromocitometrico per osservare se eventualmente non si fosse instaurata anemia, cosa questa che avrebbe interferito sui risultati perchè dalle ricerche di Levi della Vida (57) è risultato che nelle varie frazioni di un salasso la concentrazione degli elettroliti presenta variazioni non indifferenti e da nostre (32) che l'attività fosfatasica negli anemici è profondamente modificata (ipofosfatasemia). Come appare dai dati non si ebbe nessuna modificazione a carico dell'emoglobina e delle emazie.

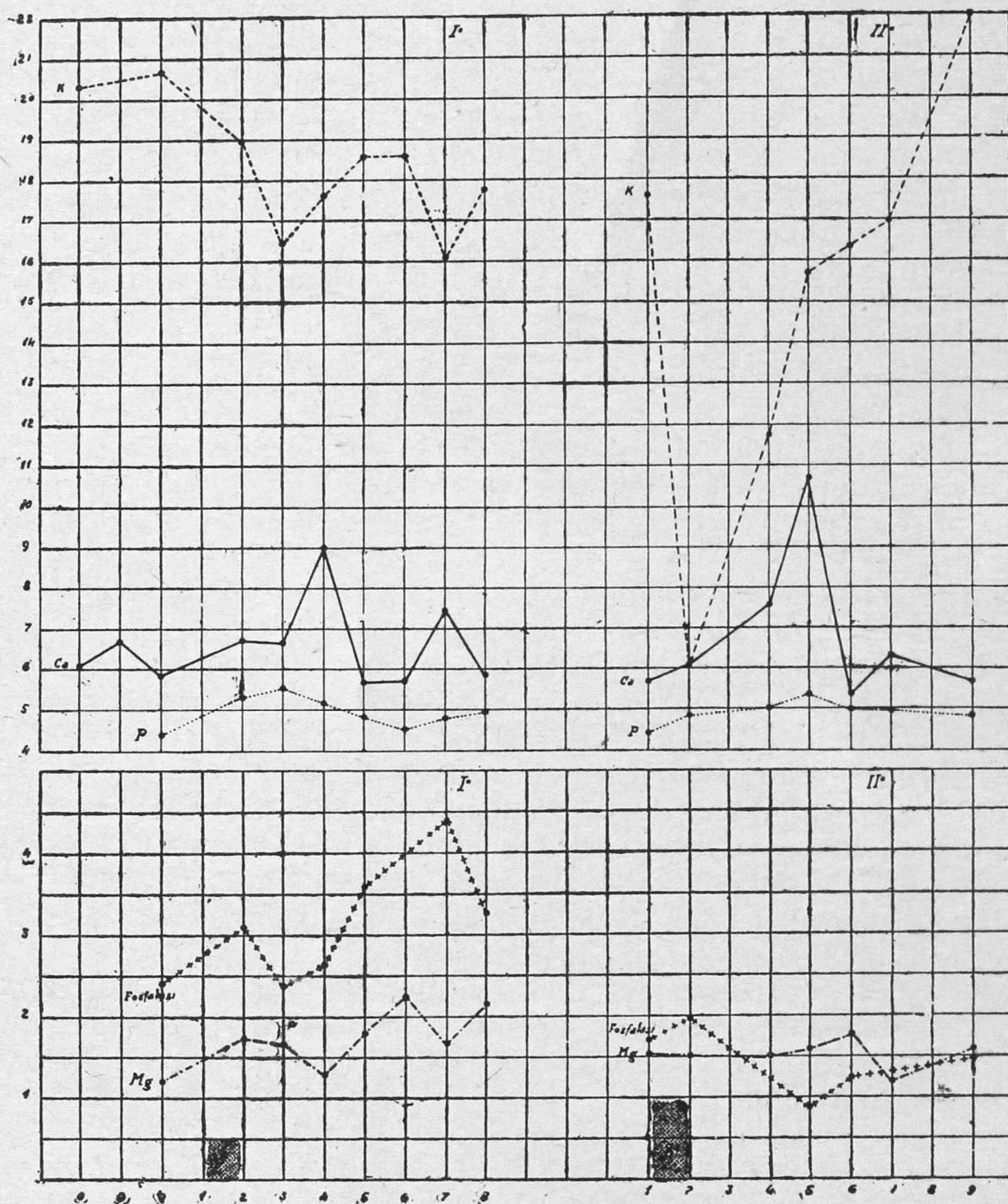
Nella tabella I riportiamo i valori medi nell'uomo dei vari elettroliti presi in considerazione, dei loro rapporti e della β-glicero-fosfatasi. Nella tabella II e III esponiamo i risultati ottenuti e a maggior evidenza li abbiamo anche graficizzati (grafico I e II). Di ogni dato poi abbiamo calcolato la variazione percentuale rispetto alla norma.

Dopo la somministrazione di 5 cc. si osserva che a distanza di 24 h. il potassio comincia già a diminuire, e che tale diminuzione non sia dovuta ad una oscillazione spontanea dell'elettrolita sembra provato dal fatto che si accentua nella determinazione successiva. In III e IV giornata il potassio presenta una risalita di valori, che però si mantengono notevolmente al di sotto degli iniziali, che sono raggiunti solo in V giornata. In VI giornata si ha una nuova diminuzione che è fugace scomparendo in VII.

La calcemia invece non mostra variazioni degne di rilievo che dopo 72 h., quando cioè la ipocalcemia si trasforma in normocalcemia. Questa è stata però di brevissima durata e nei giorni successivi (IV e V) si osservano valori perfettamente identificabili a quelli ante-trattamento. In VI giorno il calcio ha un nuovo e fuggevole rialzo.

Comparando il comportamento dei due elettroliti (K e Ca) si osserva

che è antagonista e che le variazioni sono indubbiamente più pronte e pronunciate a carico del potassio.

Il rapporto K/Ca, che era fortemente aumentato, diminuisce sin dall'inizio molto sensibilmente fino a raggiungere la norma, e tale abbassamento in un primo tempo è dovuto esclusivamente all'ipopotassiemia.

Attenuandosi con il tempo l'azione della deidro-tachisterina il rapporto tende a ritornare ai valori primitivi.

Le medesime caratteristiche presentano le curve del potassio e del calcio dopo la somministrazione di 8 cc. Si deve però notare che anche a distanza di 11 giorni dalla prima somministrazione l'azione della deidro-tachisterina non si può considerare del tutto esaurita, infatti, se non se ne rinvengono tracce a carico del calcio, il potassio è a un livello più basso di quello antetrattamento, aggirandosi la sua concentrazione sui 18 mg. % invece che sui 20-21 mg. %. Inoltre se l'andamento delle due curve è il medesimo, la seconda appare l'ingigantimento della prima, specialmente per quello che riguarda le modificazioni del potassio. Dopo solo 24 h questo elemento presenta una diminuzione enorme tanto da scendere molto al di sotto (mg. 6,10

TABELLA I.

ELEMENTO	Valore medio in mg % nel siero	Rapporto	Valore medio nel siero
Potassio	21 (20 — 22)	K:Ca.	2
Calcio	10.5 (9.5 — 11)	Ca:P.	3
Fosforo	3.5 (2.5 — 4.5)	Ca:Mg.	5.25
Magnesio	2.0 (1.8 — 2.5)	$\frac{Ca. + Mg.}{P.}$	3.57
Fosfatasi	3.5 (— 3 — 5)	$\frac{K. + P}{Ca. + Mg.}$	1.96

per cento) del suo valore normale. Nei giorni seguenti la potassiemia risale gradualmente, raggiunge il valore iniziale al VII giorno e lo supera al IX.

Il calcio, pur presentando un aumento abbastanza netto al IV giorno, è solamente al V che si innalza decisamente raggiungendo la completa normalità. Anche questa volta all'acme tien dietro una brusca caduta della calcemia che si rialza, però in maniera meno spiccata della volta precedente, ancora in VII giornata per riabbassarsi ai valori primitivi in IX.

Il quoziente K/Ca diminuisce sensibilmente e mostra nei primi quattro giorni valori notevolmente al di sotto della norma, poi risale gradualmente.

Le modificazioni del magnesio sono state scarse dopo la prima somministrazione, solo in V giornata si osserva un modico e fugace rialzo. Il dosaggio dell'elettrolita prima della seconda dose di deidro-tachisterina non mostra modificazioni della sua concentrazione rispetto a quella ante-trattamento, e la somministrazione produce variazioni ancora minori di quelle osservate antecedentemente: la più notevole si ha in VII giornata e si limita ad una lieve diminuzione (da mg. 1,78 % a mg. 1,22 %). Perciò il rapporto Ca/Mg viene influenzato esclusivamente dalle variazioni del calcio. La magnesiemia nell'insieme sembra poi avere un comportamento opposto a quello della calcemia.

La fosforemia, che già inizialmente era — come è norma riscontrare nell'ipoparatiroidismo — piuttosto alta (mg. 4,39 %), dopo la somministrazione di 5 cc. aumenta modicamente, raggiungendo il massimo in II giornata, e ritorna al valore iniziale in V. Lo stesso andamento, senza differenze di intensità, presenta la fosforemia dopo 8 cc.

Per il comportamento analogo del fosforo e del calcio il rapporto Ca/P aumenta esclusivamente per le variazioni assolute più rilevanti del calcio.

La β-glicero-fosfatasi, che ante-trattamento si presentava di attività diminuita, raggiunge, tardivamente però (IV giorno), la norma e continua ad innalzarsi sino al VI giorno, dopo il quale diminuisce. La fosfatasiemia è poi con la potassiemia l'altro dato che a distanza di undici giorni fa ritenere non completamente esaurita l'azione del farmaco: infatti il suo valore prima della seconda dose si presenta ancora più basso di quello anteriore alla prima somministrazione. La dose di 8 cc. determina poi un'ulteriore diminuzione del-

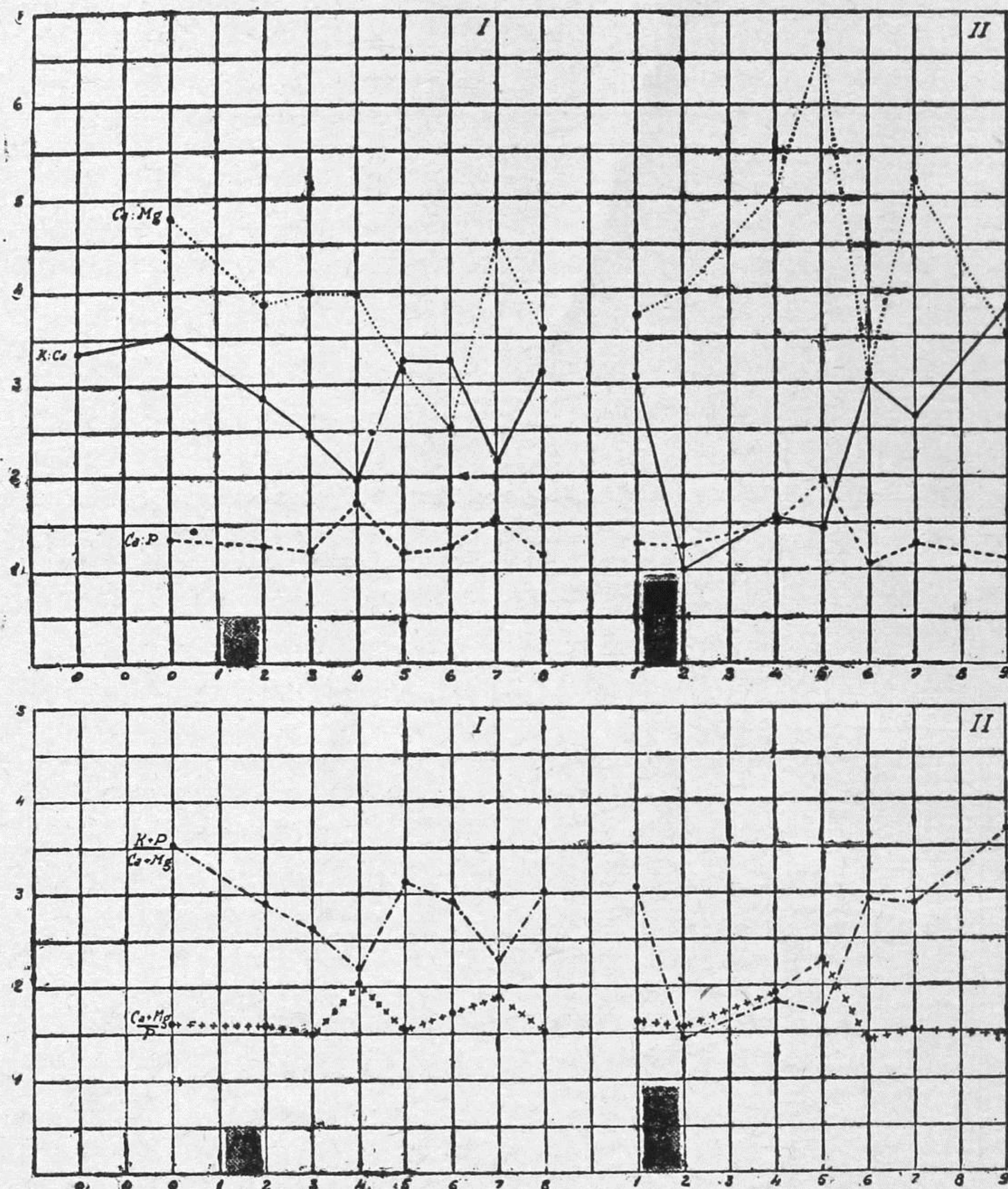
Tabella II. — Le variazioni sono calcolate sui valori medi normali riportati nella tabella I.

Giorno		0	0	0	I	2	3	4	5	6	7	8
Calcemia	mg %	6.10	6.70	5.88	5 c.c. di A.T. 10 per os.	6.72	6.69	8.98	5.72	5.72	7.42	5.88
	variazione %	— 42	— 36	— 44		— 36	— 36	— 14	— 46	— 46	— 29	— 44
Potassiemia	mg %	20.30	—	20.65		18.97	16.47	17.60	18.53	18.60	16.13	17.78
	variazione %	0	—	0		— 1	— 21	— 16	— 12	— 11	— 23	— 15
Fosforemia	mg %	—	—	4.39		5.32	5.55	5.20	4.84	4.62	4.80	4.96
	variazione %	—	—	+ 26		+ 52	+ 59	+ 49	+ 38	+ 32	+ 37	+ 42
Magnesiemia	mg %	—	—	1.23		1.75	1.68	1.31	1.82	2.26	1.68	1.64
	variazione %	—	—	— 38		— 12	— 16	— 35	— 9	+ 13	— 16	— 18
Fosfatasemia	mg % di P.	—	—	2.41		3.09	2.39	2.63	3.58	3.93	4.42	3.27
	variazione %	—	—	— 31		— 12	— 32	— 25	+ 2	+ 12	+ 26	— 6
Rapporto K:Ca	K:Ca	3.32	—	3.51		2.82	2.46	1.96	3.24	3.24	2.17	3.12
	variazione %	+ 66	—	+ 75		+ 41	+ 23	— 2	+ 62	+ 62	+ 8	+ 56
Rapporto Ca:P	Ca:P	—	—	1.34		1.26	1.20	1.72	1.18	1.24	1.54	1.18
	variazione %	—	—	— 55		— 58	— 60	— 43	— 61	— 59	— 49	— 61
Rapporto Ca: Mg	Ca:Mg	—	—	4.78		3.84	3.98	3.98	3.14	2.53	4.52	3.58
	variazione %	—	—	— 9		— 27	— 24	— 24	— 40	— 55	— 14	— 32
Rapporto $\frac{K + P}{Ca + Mg}$	$\frac{K + P}{Ca + Mg}$	—	—	3.52		2.88	2.63	2.20	3.11	2.91	2.30	3.02
	variazione %	—	—	+ 88		+ 47	+ 34	+ 12	+ 59	+ 48	+ 7	+ 54
Rapporto $\frac{Ca + Mg}{P}$	$\frac{Ca + Mg}{P}$	—	—	1.62		1.59	1.51	1.98	1.56	1.72	1.89	1.51
	variazione %	—	—	— 54		— 55	— 57	— 44	— 56	— 52	— 47	— 57
Esame mocromocitometrico	Hb.	82	—	—		—	—	—	—	—	—	80
	Gl. R. per mmc.	4.650.000 —	—	—		—	—	—	—	—	—	4.500.000

TABELLA III.

GIORNO		1	2	3	4	5	6	7	8	9
Calcemia	mg %	5.70	6.10	—	7.60	10.70	5.40	6.35	—	5.70
	variazione %	— 46	— 42	—	— 27	0	— 48	— 39	—	— 46
Potassiemia	mg %	17.61	6.10	—	11.80	15.76	16.31	16.95	—	22.00
	variazione %	— 16	— 71	—	— 44	— 25	— 22	— 19	—	0
Fosforemia	mg %	4.46	4.88	—	5.02	5.40	5.04	5.00	—	4.90
	variazione %	+ 27	+ 39	—	+ 43	+ 54	+ 44	+ 43	—	+ 40
Magnesiemia	mg %	1.53	1.53	—	1.50	1.61	1.78	1.22	—	1.61
	variazione %	— 23	— 23	—	— 25	— 19	— 11	— 39	—	— 19
Fosfatasemia	mg % di P.	1.72	1.97	—	—	0.90	1.25	—	—	1.50
	variazione %	— 51	— 44	—	—	— 74	— 64	—	—	— 57
Rapporto K:Ca	K:Ca	3.09	1	—	1.55	1.45	3.02	2.67	—	3.85
	variazione %	+ 54	— 50	—	— 22	— 27	+ 51	+ 33	—	+ 92
Rapporto Ca:P	Ca:P	1.27	1.25	—	1.51	1.98	1.07	1.27	—	1.75
	variazione %	— 58	— 58	—	— 50	— 34	— 64	— 58	—	— 61
Rapporto Ca: Mg . . .	Ca:Mg	3.72	3.98	—	5.07	6.64	3.09	5.20	—	3.54
	variazione %	— 30	— 24	—	— 3	+ 26	— 41	— 1	—	— 33
Rapporto $\frac{K + P}{Ca + Mg}$ . . .	$\frac{K + P}{Ca + Mg}$	3.05	1.44	—	1.85	1.72	2.97	2.90	—	3.68
	variazione %	+ 56	— 26	—	— 6	— 12	+ 51	+ 48	—	+ 88
Rapporto $\frac{Ca + Mg}{P}$ . . .	$\frac{Ca + Mg}{P}$	1.62	1.56	—	1.81	2.28	1.42	1.51	—	1.49
	variazione %	— 54	— 56	—	— 49	— 36	— 60	— 57	—	— 58
Esame cromoemocitrotico	Hb.	—	—	—	—	—	—	—	—	82
	Gl. R. per mmc.	—	—	—	—	—	—	—	—	4.610.000

8 c.c. di A.T. 10 per os.

l'attività enzimatica. Al pari di quanto ha visto — sempre nell'uomo — Levi (56), non si osserva un rapporto tra curva della magnesiemia e della fosfatasemia, mentre all'ingrosso si può osservare un certo antagonismo tra curva del fosforo e della fosfatasi, fatto questo che in maniera molto più evidente fu già osservato da Careddu e Brigenti (12).

Il rapporto $\frac{Ca + Mg}{P}$, il cui studio si è dimostrato così interessante a Melli (60) negli organi di ratti paratireoprivi, non mostra modificazioni rilevanti nei confronti di quello Ca/P e analogamente al rapporto K/Ca si comporta il $\frac{K + P}{Ca + Mg}$, solamente in questo le variazioni, per il descritto comportamento del fosforo, sono meno accentuate.

Concludendo si può affermare prima di tutto che questi risultati hanno confermato in pieno le conclusioni dettateci dalle analoghe ricerche eseguite su conigli. Fatto questo di grande importanza perchè avvalora i risultati delle altre ricerche compiute su quegli animali, fra le quali particolarmente sono quelle dirette a studiare il comportamento dello scheletro di fronte alla somministrazione di deidro-tachisterina (31).

Da questa osservazione risulta poi ancora una volta che la deidro-tachi-

sterina non appartiene certamente al gruppo delle « sostanze di passaggio » deponendo per tale concetto oltre al ritardato effetto sul calcio, soprattutto la presenza di due cuspidi positive nella curva di questo elemento e le modificazioni riscontrate a carico del potassio e della β-glicero-fosfatasi a ben undici giorni di distanza.

Particolarmente importante è la conferma al concetto — da noi per la prima volta espresso nelle già citate ricerche sperimentali (30) —, che il periodo di latenza per il calcio, da tutti — eccettuato Siwe (84) — considerato come caratteristico della deidro-tachisterina, non si deve identificare con un vero e proprio periodo di latenza, cioè di inattività della sostanza, perchè questa già a distanza di 24 h. è capace di determinare profonde modificazioni nella concentrazione di altri elettroliti (K e P).

Parimenti insistiamo su questa pluralità di azione della deidro-tachisterina, perchè solo ammettendo ciò la sostanza potrà essere considerata tra i regolatori del Metabolismo Minerale e non solo come una sostanza ad azione ipercalcemizzante.

L'azione della deidro-tachisterina sulla calcemia anche nel nostro caso si è esplicata piuttosto tardivamente e se tale azione è apparsa proporzionale all'intensità del dosaggio, non lo è stata per quello che riguarda la latenza.

Come abbiamo ricordato, la maggioranza degli autori riferisce che l'ipercalcemia da deidro-tachisterina è durevole ,a questa affermazione non possiamo sottoscrivere: nel presente caso l'acme ipercalcemico tutte e due le volte non è durato oltre 24 h. Con questo non intendiamo affermare che con la deidro-tachisterina non sia possibile ottenere un duraturo rialzo della calcemia. Le nostre esperienze sui conigli hanno dimostrato che ciò si può conseguire con una somministrazione protratta, sfruttando cioè le sue proprietà di sostanza che si accumula nell'organismo. Del resto Holtz (41) e Jelke (52) hanno osservato mantenimento a livello normale della calcemia anche per lungo tempo solo dopo un periodo di cura e non dopo una unica dose. A conferma della nostra osservazione si deve ricordare che il solo a negare alla deidro-tachisterina un'azione protratta è Siwe (84), che fa ciò in seguito alle sue osservazioni su tre cani ai quali somministrò proprio un'unica dose.

Questo caso conferma poi in pieno la nostra ipotesi, emessa — come abbiamo già detto — attraverso una interpretazione più logica che strettamente obbiettiva dei dati, che una delle azioni precipue della deidro-tachisterina consiste nel determinare ipopotassiemia e che proprio verso tale elemento sia rivolta primitivamente la sua azione. Constatazione questa che sembra spiegare quanto osservarono Greene e Swanson (29) e Ravina (67) in qualche caso di tetania: notevoli miglioramenti clinici avanti la normalizzazione della calcemia. È noto infatti che nella patogenesi della sindrome ha molta importanza il potassio e soprattutto il rapporto K/Ca e che ipocalcemia e sintomatologia sono tutt'altro che sempre direttamente proporzionali.

È a carico del fosforo che la presente esperienza si discosta in modo sensibile dalle sperimentali, che l'hanno preceduta. In base a queste infatti fu lecito affermare che la deidro-tachisterina agiva determinando precoce ed intensissima iperfosforemia, che solo con la somministrazione di dosi ravvicinate si attenuava. Ora qui iperfosforemia si è constatata, ma solo lieve e, dopo la seconda somministrazione neppure precoce. Tale comportamento, se permette ancora di affermare che dopo deidro-tachisterina non esiste —

al contrario di quanto normalmente si osserva (61) — antagonismo tra fosforo e calcio, ma sinergismo, fa pensare che la diversa intensità di risposta della fosforemia sia riportabile alla diversità di specie, diversità che si estrinseca forse in una minor rapidità d'azione dei meccanismi di compenso, quale ad esempio l'eliminazione renale (iperfosfaturia). A questo proposito infatti non è forse inutile ricordare che proprio nei conigli Rutishauser, Brocard e Bianchi (74) osservarono iperfosforemia dopo somministrazione di una sostanza squisitamente ipofosforemizzante nell'uomo, quale è il parathormone. La regolarità della lieve iperfosforemia iniziale dopo la prima somministrazione e la sua ritardata comparsa dopo la seconda ci sembrano poi elementi sufficienti a ritenere come estremamente improbabile che iperfosforemia più netta si abbia anche nell'uomo, ma sia così precoce da non essere individuata a distanza di sole 24 h.

Nell'uomo, come nel coniglio, non si sono notate variazioni significative della magnesiemia, e parimenti la deidro-tachisterina ha esplicato su entrambi un'azione deprimente nei riguardi dell'attività fosfatasica, azione questa che si inizia tardivamente, risente del dosaggio e che nel presente caso fu preceduta da modica iperfosfatasemia.

L'esame dei rapporti tra i vari elettroliti conferma nell'opinione che la deidro-tachisterina è soprattutto un regolarizzatore del Metabolismo Minerale, infatti si osserva la tendenza di tutti questi rapporti a raggiungere la norma, e ciò — dato che da noi fu dimostrato che la sostanza non agisce a detrimento del tessuto osseo (31) — fa ritenere come probabile che invece agisca modificando l'equilibrio del sistema nervoso vegetativo, perchè una così complessa azione non è possibile che si esplichi semplicemente mediante una regolazione dei processi di assimilazione e di escrezione intestinali, attraverso modificazioni locali determinate dalla presenza della sostanza nell'intestino.

Riassumendo la presente osservazione, eseguita — lo ripetiamo — non allo scopo di controllare l'efficacia terapeutica, ma per studiare nell'uomo le modificazioni di alcuni elettroliti e della β-glicero-fosfatasi nel siero dopo somministrazione di deidro-tachisterina, ci ha permesso di confermare pienamente le ricerche sperimentali eseguite con la stessa sostanza sul coniglio (30).

Anche in questo caso la deidro-tachisterina si è dimostrata un attivo regolatore del Metabolismo Minerale ed in particolare dell'equilibrio K/Ca, cosa questa che ci sembra adattarsi alla ipotesi che detta sostanza esplichi la sua azione attraverso modificazioni del Sistema Nervoso Vegetativo.

Comparando la presente osservazione con le numerosissime, ma — almeno a nostro avviso — meno complete, riportate da autori stranieri, germanici in particolare, risulta principalmente — efficacia terapeutica a parte — che la deidro -tachisterina non possiede un vero e proprio periodo di latenza, ma solo che la sua azione sul calcio è secondaria, almeno nel tempo, a quella rivolta verso altri elettroliti. Inoltre non siamo in grado di confermare un'azione prolungata di dosi isolate di questa sostanza nei riguardi della calcemia.

RIASSUNTO.

Lo studio del comportamento del Ca, P. Mg, k e della β-glicero-fosfatasi nel siero di un uomo affetto da tetania idiopatica dopo somministrazione

di due dosi (5 e 8 cc.) di deidro-tachisterina, somministrate a undici giorni di distanza, permette di affermare che la sostanza esperimentata agisce soprattutto sul K e sul Ca e che le variazioni del K sono più precoci ed evidenti di quelle del Ca. Questo comportamento del Ca e del K, unitamente ai risultati ottenuti in altre ricerche sperimentali, fa ritenere fondata l'ipotesi che detta sostanza esplichi la sua attività di regolatrice del Metabolismo Minerale attraverso modificazioni del Sistema Nervoso Vegetativo.

Al contrario di quanto si è osservato negli animali (conigli), nell'uomo è mancata una spiccata azione della deidro-tachisterina sulla fosforemia. La magnesiemia è rimasta praticamente indifferente, mentre la β-glicero-fosfatasi ha dimostrato, dopo una modica esaltazione, una sensibile depressione della sua attività.

BIBLIOGRAFIA.

(N. B. — il numero in corsivo indica il volume)

1) Albright F., Bloomberg E., Drake T., Sulkowitch H. W. - J. Am. of Clin. Invest., *17*, 3, 1938, 317.
2) Bartmanns. Arch. Dermat., *175*, 1, 1937.
3) Behrendt. Kl. Wschr., *4*, 33, 1925, 1600.
4) Betzendhanl. Citato da Holtz (41).
5) Boscardi F. In corso di pubblicazione.
6) Brand, Holtz, Putschar. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., *167*, 1932, 113.
7) Briggs. J. Biol. Chem., *53*, 1922, 13.
8) Brougher e Stern. Citati da Jelke.
9) Brull L. Le Scalpel, *5*, 1935, 148.
10) Bufe. D. Chirurg., 9, 16, 1937, 623.
11) Bumm. Citato da Holtz (41).
12) Careddu G. e Brigenti A. Fisiol. e Med., 8, 1936, 479.
13) Christophe L. J. de Chir. et ann. de la Soc. Belge de Chir., 1934.
14) Clairmont P. Schw. Med. Wschr., 2, 1937, 25.
15) Coppo M. Diagnost. e Tecn. di Lab., *4*, 6, 1933.
16) Coppo M. e Visani A. In corso di pubblicazione.
17) Danckelmann. Arch. Klin. Chir. Kongrber., 1934.
18) Decourt J. Ann. de Méd., *45*, 5, 1939, 361.
19) Decourt J. e Tardieu G. Pr. Méd., 25, 1939, 469.
20) Feledy K. Kl. Wschr., *15*, 51, 1936, 1886.
21) Felix W. Münch. Med. Wschr., *81*, 18, 1934, 695.
22) Freundenberg E. Kl. Wschr., *16*, 18, 1937, 627.
23) Friedrich R. Wien. Kl. Wschr., *51*, 41, 1938, 1117.
24) Frugoni C., Scimone V., Comolli A. Pr. Méd., 23, 1926 355.
25) Fuhs H. Arch. f. Dermat. u. Syphilis, *178*, 1, 1939, 68.
26) Gissel H. Zbl. f. Chir., *61*, 43, 1934, 2488.
27) Id. Citato da Holtz (41).
28) Gold E. Wien Kl. Wschr., *48*, 44, 1935, 1369.
29) Greene J. A. e Swanson L. W. J. of Iowa Stat. Med. Soc., 1939.
30) Guarnaschelli-Raggio A. In corso di publicazione su Lo Sperimentale.
31) Id. In corso di pubblicazione su Lo Sperimentale.
32) Id. In corso di pubblicazione.
33) Hoesch K. Med. Kl., *32*, 18, 1936, 617.
34) Id. Münch. Med. Wschr., *84*, 12, 1937, 467.
35) Id. Münch. Med. Wschr., *84*, 34, 1937, 1354.
36) Id. Deuts. Med. Wschr., 42, 1937, 1582.
37) Id. Z. f. inn. Med., *58*, 49, 1937, 945.
38) Id. Deuts. Med. Wschr., *64*, 15, 1938, 523.
39) Id. Zbl. f. inn. Med., *59*, 52, 1938, 962.

40) HOFF F. Arch. f. exp. Path. ü. Pharm., *177*, 1935, 204.
41) HOLTZ F. Kl. Wschr., 3, 1934, 104.
42) ID. Deuts. Med. Wschr., *60*, 48, 1934, 1830.
43) ID. Med. Kl., *31*, 26, 1935, 846.
44) HOLTZ F., GISSEL H., ROSSMANN E. Deuts. Zeit. f. Chir., *242*, 9/10, 1934, 521.
45) HOLTZ F. e ROSSMANN E. Z. f. Geb. u. Gynäk., *116*, 1938, 187.
46) ID. Z. f. Geb. u Gynäk., *116*, 1938, 199.
47) HUMMEL B. Münch. Med. Wsch., *86*, 3, 1939, 36.
48) KAIJSER R. Sv. La Kartidn., 20, 1935, 741.
49) KAY. Brit. J. of exp. Path., 7, 1926, 177.
50) JACOBI J. e TIGGES F. Dtsch. Arch. Kl. Med., 1939, 588.
51) JAFFÈ W. Deuts. Med. Wschr., *62*, 3, 1936, 101.
52) JELKE H. Acta Med. Suppl., 81, 1937.
53) LAIGNEL-LAVASTINE, DESPAS, COCHEME. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 1939.
54) LANGENSKIOLD F. Acta Chir. Scand, *72*, 1932, 79.
55) LERICHE R. e JUNG. Citati da LERICHE. *Physiologie et pathologie du tissu osseux*. Masson, Paris, 1939.
56) LEVI M. Fisiol. e Med., 9, 1936.
57) LEVI DELLA VIDA B. Boll. Soc. It. Biol. Sperim., *12*, 9, 1937, 739.
58) MARTINI P. e HEYMER A. Münch. Med. Wschr., 31, 1933, 1207.
59) MELLI G. Il Policinico, Sez. Med., *34*, 10, 1927, 517.
60) MELLI G. *Il metabolismo minerale in rapporto alla funzione paratiroidea*. Pozzi, Roma, 1935.
61) MELLI G. e CAMMARELLA. Il Policlinico, Sez. Med., *41*, 1, 1934.
62) MOSCHINSKI G. Deuts. Med. Wschr., *64*, 44, 1938, 1579.
63) OPPELL. Citato da LERICHE.
64) PENDERGRASS E. P. e COMROE B. J. Am. J. Roentgen, *33*, 1935, 647.
65) PFENNINGER H. Dt. Zeit. f. Chir., *244*, 4/5, 1935, 242.
66) PROHASKA A. Wien. Kl. Wschr., *52*, 26, 1939, 623.
67) RAVINA A. Pr. Méd., 98, 1936, 1971.
68) REICHLE. D. Chirurg., 4, 1935.
69) RIEDER W. Zbl. f. Chir., *61*, 37, 1934. 2154.
70) ID. Deuts. Med. Wschr., *60*, 48, 1934, 1832.
71) ID. Münch. Med. Wschr., *84*, 8, 1937, 303.
72) RONDONI P. *Elementi di Biochimica*. U.T.E.T., Torino, 1933.
73) ROSE E. e SUNDERMANN W. Arch. of Int. Med., *64*, 2, 1939, 217.
74) RUTISHAUSER, BROCARD, BIANCHI. Citati da LERICHE.
75) SAINTON P. Bull. Méd., *53*, 30, 1939, 585.
76) SALIN Citato da SCHMIDT-LA BAUME (79).
77) SCHERBER G. Dermat. Wschr., *106*, 14, 1938, 391.
78) SCHLOESSMANN. Citato da SCHRÖDER. Münch. Med. Wschr., *82*, 32, 1935, 1281.
79) SCHMIDT-LA BAUME F. Dermat. Wschr., *103*, 36, 1936, 1245.
80) ID. Med. Kl., *33*, 48, 1937, 1590.
81) SCHUBERT M. Dermat. Wschr., *102*, 24, 1936, 761.
82) SCHULTZEN P. Acta Med. Scand., *79*, 1932, 11.
83) SEIFERT. Deuts. Med. Wschhr., *63*, 29, 1937, 1139.
84 SIWE S. Zschr. Kinderk., *57*, 1935, 474.
85) SPADOLINI. Citato da RONDONI.
86) VOHWINKEL R. H. Dermat. Wschr., *103*, 41, 1936, 1373.
87) WANKE. Citato da RIEDER (69).
88) WINTERSTEIN O. Schw. Med. Wschr., 37, 1934, 864.

II.
ISTITUTO DI CLINICA MEDICA E TERAPIA CLINICA
DELL'UNIVERSITÀ ADRIATICA BENITO MUSSOLINI DI BARI
direttore: prof. L. FERRANNINI

Il fenomeno dell'anacoresi quale ausilio diagnostico nelle malattie infettive.

Dott. MATTIOLI ELISEO

La coincidenza osservata comunemente tra la formazione di un ascesso e la guarigione di certe forme infettive generali, particolarmente delle febbri puerperali e delle setticemie in genere, ha giustificato la pratica degli ascessi da fissazione, che rientrano nei processi di chemiotassi leucocitaria positiva, cioè di attrazione dei leucociti al punto di iniezione di sostanze chimiche — di preferenza l'essenza di trementina — introdotte nel sottocutaneo.

Numerose incertezze regnano nella interpretazione del meccanismo di azione di questi focolai ascessuali provocati, che il Fochier attuò pensando non certo ad una attrazione o fissazione di germi da parte di essi, ma piuttosto ad una secrezione di prodotti solubili che vaccinano l'organismo. Idee recenti hanno però messo in rilievo un'interessante funzione dei tessuti infiammati e cioè la fissazione da parte di essi di sostanze varie estranee all'organismo.

Interessanti sono le ricerche di A. Ascoli e dei suoi collaboratori, tra i quali principalmente Nai, Pizzetti, Bareggi, Vaghi, Setti, ecc., i quali con una serie di studi originali hanno messo in luce numerosi fatti che potrebbero in gran parte spiegare l'azione esercitata dall'ascesso da fissazione. Il punto di partenza degli studi dell'Ascoli e collaboratori furono i rilievi fatti sul focolaio che si forma alla giogaia dei vitelli in seguito alla vaccinazione sottocutanea col Bili-vaccino Calmette-Guerin. In tale focolaio essi quasi costantemente ritrovarono i germi causa della malattia che affliggeva l'animale e quindi gli agenti della polmonite settica, della setticemia emorragica, della morva, dell'afta, ecc. Così dall'insieme delle osservazioni cliniche e sperimentali scaturì la nozione dell'Anacoresi, la quale ammette che l'azione tubercoligena, svolta ad es., dal Bilivaccino Calmette-Guerin, oltre che sugli elementi cellulari che vengono a formare il nodulo, fa risentire i suoi effetti anche sui microbi offrendo loro un nido (un rifugio: αναχωρησις) dove essi possano ritirarsi. Il fenomeno presenta delle analogie con quanto si ritiene avvenga nell'ascesso da fissazione col quale la formazione nodulare, a parte le cellule giganti ed epitelioidi, ha in comune la infiltrazione parvicellulare. Il fenomeno dell'Anacoresi consisterebbe dunque in una vera e propria attrazione del focolaio sui germi circolanti (I fase) e in una loro successiva distruzione in seno al focolaio locale stesso (II fase) da parte di cellule fagocitarie, di elementi epiteliodi ed istiocitari, che per essere già in funzione attiva di difesa, sarebbero particolarmente agguerrite.

Tralascio qui quel che secondo alcuni autori americani, Valy Menkin e collaboratori, riguarda la funzione dei tessuti infiammati e le obiezioni che il Capocaccia muove alle ricerche dell'Ascoli.

Il Cremonesi, che ha confrontato l'azione anacorica del nodulo provocato col Bilivaccino Calmette-Guérin con quella provocata da altri vaccini antitubercolari, quali quello Bruschettini e quello Ferran, ha trovato che mentre il primo dà luogo sempre al fenomeno dell'Anacoresi, il secondo lo dà in modo incostante, mentre il terzo non lo dà affatto. Onde l'A. conclude che la prima fase dell'Anacoresi, attrazione, è una prerogativa del Bilivaccino Calmette-Guerin e spiega come essa sia stata messa in luce proprio dagli studi su questo vaccino.

Altri ricercatori, tra i più recenti Arrigoni e Tronchetti, affermano che negli animali trattati col Bilivaccino Calmette non è stato loro mai possibile isolare il germe (bacillo tifoide e streptococco) per cui si son dovuti convincere della sterilità assoluta del nodulo.

Ancora più recentemente l'olandese Van Heelsbergen ha mosso obiezioni contro l'Anacoresi dicendo che è plausibile che i germi iniettati anche sottocute entrino attraverso la corrente linfatica nel circolo sanguigno e che vengano trovati, qualche tempo dopo, in qualsiasi parte dell'organismo e quindi anche nel nodulo da Bilivaccino che non è isolato dal resto dell'organismo.

Comunque sia, questi rilievi qui ricordati, stanno a dimostrare le incertezze che regnano ancora nella interpretazione del meccanismo di azione dell'ascesso da fissazione.

Io ho cercato se si potesse utilizzare a scopo diagnostico questa eventuale attrazione di germi negli ascessi da fissazione all'uopo provocati, dato che le altre comuni ricerche batteriologiche nelle malattie infettive riescono assai spesso negative.

Per produrre gli ascessi mi sono avvalso di una sostanza possibilmente inerte quale l'amido, seguendo la tecnica usata dal prof. Binaghi che soleva appunto provocare gli ascessi con detta sostanza.

La tecnica da me usata è stata la seguente: in un mortaio sterile e con l'aiuto di un pestello anch'esso sterile si è fatta una sospensione di amido in veicolo oleoso od acquoso e precisamente: amido gr. 1, acqua distillata sterile od olio di ulive sterile gr. 10.

Con siringa sterile ed il più asetticamente possibile si è iniettata la sospensione nella regione antero-laterale di una coscia dell'infermo in esame.

In un caso in luogo della sospensione di amido ho iniettato 2 cc. di xilolo.

In seguito all'iniezione della sospensione oleosa di amido dopo una diecina di ore incominciava a formarsi un infiltrato della grandezza di una noce, non molto duro, dolente spontaneamente e alla palpazione, ricoperto da cute molto arrossata. Dei tre casi trattati in questo modo, uno non si è potuto seguire perchè il paziente è deceduto per gangrena dell'asta dopo pochi giorni di degenza in clinica; per gli altri due invece si è notato che la nodosità dopo un periodo di acuzie variante da tre a cinque giorni, è andata lentamente regredendo.

L'iniezione della sospensione acquosa invece, già dopo quattro o cinque ore dava un infiltrato grande quanto un manderino, abbastanza duro, molto dolente, spontaneamente e alla palpazione, ricoperto da cute arrossata. Dei sei casi trattati, uno decedette a causa della sua malattia dopo qualche giorno dal suo ingresso mentre l'infiltrazione andava sempre più aumentando di volume; per gli altri cinque il decorso è stato molto vario e precisamente

per tre, dopo un periodo acuto tra due e cinque giorni, si è avuta una lenta regressione, mentre per gli altri due si è dovuto ricorrere all'incisione con relativo svuotamento e drenaggio. Anche per l'infermo trattato con lo xilolo si è avuto dopo poche ore un focolaio infiammatorio duro, molto dolente, ricoperto da cute arrossata, focolaio che dopo quattro giorni si è dovuto incidere, svuotare e drenare.

Dai vari focolai così provocati, sono stati fatti ad ore diverse per ciascun caso prelievi con siringa sterile; il materiale è stato insemenzato in tubi di agar ed esaminato batteriologicamente.

Tutti gli ammalati trattati erano stati ricoverati con temperature elevate; al momento dell'inoculazione la temperatura di ciascun paziente era compresa tra un minimo di 38° ed un massimo di 40°,4.

I casi trattati furono dieci e precisamente: n. 6 tifosi, n. 2 polmonitici, n. 1 pleuritico, n. 1 bronchitico con gangrena dell'asta. In essi si potè rilevare che dei dieci ascessi provocati mediante l'introduzione sottocute della sospensione di amido, 7 furono sicuramente sterili poichè sia gli esami batteriologici del materiale prelevato a diverse riprese, sia quelli culturali non misero in evidenza presenza di germi. Per gli altri tre casi in cui furono trovati rispettivamente stafilococchi (caso I e IX) e bacilli pseudocarbonchiosi (caso II), ritengo che per il caso II debba certamente trattarsi di inquinamento avvenuto al momento del prelievo. Per il caso IX molto probabilmente ci deve essere stato inquinamento al momento della preparazione della sospensione di amido; per quello n. 1 invece al momento dell'allestimento della cultura.

Questi risultati vengono poi avvalorati dal fatto che in conigli, nei quali era stato provocato artificialmente uno stato settico, non furono mai trovati i bacilli di Eberth inoculati, nè altri germi.

Infatti dopo i suddescritti dieci casi, per avere una conferma dei risultati ottenuti, ho portato gli stessi esperimenti, usando sempre la medesima tecnica, su un gruppo di 4 conigli. La sospensione di amido venne inoculata, dopo accurata disinfezione della pelle dell'animale con alcool e tintura di iodio e previa rasatura dei peli, nel connettivo lasso sottocutaneo del dorso. Gli animali erano stati precedentemente infettati per via sanguigna attraverso la vena marginale dell'orecchio con iniezione di 2 cc. di brodocultura di bacilli di Eberth.

Dopo già 24 ore si incominciò a notare che nel punto di inoculazione dell'amido, la pelle del conigli non era più scorrevole, ma fissa ai tessuti sottostanti ed aumentata di spessore per presenza di infiltrato infiammatorio. Dopo 5 o 6 giorni potè notarsi una raccolta ascessuale del volume di un uovo di piccione.

Il materiale estratto asetticamente mediante puntura esplorativa, venne esaminato batteriologicamente al momento del prelievo ed insemenzato in tubi di agar.

Da questi esperimenti quindi si mette in evidenza che l'ascesso da fissazione provocata con l'iniezione sottocutanea di amido, a somiglianza di quelli provocati con l'olio di trementina, con xilolo, con aleuronato di soda, ecc., è un processo infiammatorio amicrobico.

E a questo proposito non si può obiettare che i germi comunque pervenuti nel processo infiammatorio locale, possano essere stati ivi distrutti

durante la loro permanenza prima che si intervenisse con i prelievi, perchè questi furono di proposito ripetuti ad ore diverse: a cominciare dalla 4ª ora fino alla 24ª ora dopo l'inoculazione dell'amido; con un massimo poi di 5 giorni in alcuni casi e cioè a cavità ascessuale incisa. Se germi dunque si fossero annidati nel processo, avrebbero pur dovuto essere messi in evidenza ad un dato momento come per i casi I, II, IX. Ritengo quindi con il Cremonesi che il fenomeno dell'Anacoresi di Ascoli sia una speciale prerogativa del materiale tubercoligeno — anzi di un dato materiale tubercoligeno —, il quale provoca un processo infiammatorio molto lento, un vero granuloma, che permette ai germi eventualmente ivi penetrati un certo lasso di tempo prima di essere distrutti. Questo non avviene invece in altre circostanze o perchè i germi sono subito distrutti non appena giungono nel focolaio e forse anche perchè non vi giungono affatto.

Conclusioni.

L'Autore, partendo dalle ricerche di A. Ascoli che ha studiato il fenomeno dell'Anacoresi sugli animali mediante l'introduzione sottocutanea di Bilivaccino Calmette-Guerin, ha voluto osservare se tale fenomeno si potesse provocare anche nell'uomo mediante l'introduzione di amido sotto cute e se esso potesse servire ai fini diagnostici nelle malattie infettive. Egli perciò ha trattato 10 ammalati e precisamente: n. 6 tifosi, n. 2 polmonitici, n. 1 pleuritico, n. 1 bronchitico con gangrena dell'asta. In un tifoso all'iniezione di amido fu sostituita per prova una di 2 cc. di xilolo. Inoltre furono trattati n. 4 conigli infettati artificialmente con 2 cc. di brodocultura tifica.

In soli tre casi (I, II, IX) furon otrovati germi non specifici che l'A. ritiene attribuibili ad inquinamento avvenuto durante le varie fasi degli esperimenti; in tutti gli altri, conigli compresi, gli esami batteriologici e culturali non misero in evidenza presenza di germi. L'A. ritiene pertanto che l'Anacoresi non è provocabile con l'inoculazione dell'amido e che questo fenomeno sia attributo specifico del Bilivaccino Calmette-Guerin, come ha potuto sperimentalmente dimostrare il Cremonesi.

RIASSUNTO.

L'Autore ha trovato che nell'ascesso provocato con l'iniezione sottocutanea di amido in pazienti affetti da malattie infettive, non si reperiscono i germi causa della malatta stessa.

BIBLIOGRAFIA.

Arrigoni-Tronchetti. Annali d'igiene pag. 405, 1933.
Ascoli A. Bioch. e terap. sperm., pag. 605, 1929.
Id. Bioch. e terap. sperim., pag. 380, 1931.
Ascoli-Setti. Bioch. e terap. sperm. pag. 173, 1930.
Bareggi G. Bioch. e terap. sperm. pag. 161, 1930.
Binaghi. Riforma medica, pag. 477, 1904.
Capocaccia. Minerva medica, pag. 21 7, 1932.
Cremonesi. Bioch. e terap. sperm., pag. 333, 1932.
Nai D. Bioch. e terap. sperm. pag. 166, 1932.
Pizzetti G. Bioch. e terap. sperm., pag. 197, 1930.
Vaghi. Bioch. e terap. sperm., pag. 295, 1930.
Valy Menkin (v. Nai). Bioch. e terap. sperm. pag. 73, 1933.
Van Heelsbergen. Cit. da Ascoli nel Boll. Soc. Med. Chir. di Pavia, ff. 1, 1939.

III.

ISTITUTO ANATOMO PATOLOGICO DELL'OSPEDALE DEL LITTORIO
Direttore: prof. LUIGI FICACCI.

Esiste il linfogranuloma maligno acuto?

(Studio anatomo-istologico-bibliografico-critico)

Dott. RAFFAELLO LIBERTI, medico aiuto ed anatomo-patologo

È questa la domanda che mi sono rivolta dopo l'esame del caso venuto alla mia osservazione e che mi accingo a descrivere.

Appartiene esso ad un decorso insolito di linfogranulomatosi maligna: infermità che per i diversi trattatisti e per gli autori delle più pregiate monografie sull'argomento (Ficacci, Trenti, Della Volta e Patrizi, Chevalier e Bernard, Introzzi) è definita in linea di massima « a decorso lento e prolungato ».

E tale è la concezione che si ricava dalla comparazione dei dati, che, sulla durata, dànno i vari studiosi. Lo stesso Hodkin, che deve alla devozione di Wilks e Bonfils se ha legato il nome a tale infermità, riferiva nel 1832 su sette casi di ipertrofie ghiandolari multiple accompagnate da aumento di volume della milza e da « cachessia ». Descrizione che lascia ampi dubbi se egli abbia veramente individuato il futuro linfogranuloma maligno, la cui posizione anatomo patologica doveva essere scoperta da Goldmann, Kanter, Dietrich, Fischer e alla fine definita in maniera inequivocabile dai lavori magistrali di Sternberg, nella scuola viennese di Paltanf, nel 1898.

Tale malattia ha abitualmente un decorso cronico, che si riconosce oscillante fra i due e i 4 anni con variazioni leggermente diverse secondo le osservazioni dei vari autori, che bene si possono dedurre dal recente lavoro di Goia sulla prognosi di tale forma morbosa. È così che per:

Ziegler (1911) la durata media è di 2 anni;
Lacronique (1912) è di 20 mesi quando si usi l'ausilio della radioterapia;
Yates e Banting (1917) è di 18 mesi;
Holding e Brown è di 22 mesi;
Colrat (1921) è di 17 mesi prolungabili a 33 quando si usi la radioterapia;
Chaul e Lange (1923) è di 34 mesi;
Schreiner e Mattick (1924) è di 32 mesi;
Gillet è di 4 anni e 5 mesi;
Voorhove (1925) è di 20 mesi prolungabili a 3 anni con l'uso della radioterapia:
Gilbert e Babaiantz (1931) va da 33 mesi a 6 anni;
Burnam è di 4 anni e 3 mesi;
Klewitz e Lullies (1924) è di 20 mesi con o senza radioterapia.

cui dobbiamo aggiungere quali decorsi particolarmente lunghi i 7 anni dei casi di Reed e Mayer, gli 11 di Schiffner, i 12 di Ness e Teacher e Micheli, i 14 di Düring, i 13 di Weishaupt. i 15 di Clement e Cayla, i 18 di Maresch e i 20 di Strockmann.

Si comprenderà quindi la particolare attenzione in me suscitata da un caso venuto al controllo diagnostico anatomico dopo un decorso febbrile di appena circa 30 giorni, con diagnosi che alla clinica era completamente sfuggita e che solo l'indagine istologica potè affermare con assoluta sicurezza.

Caso personale: L. Maria, donna di casa, di anni 60 coniugata, entra in corsia il giorno 11 ottobre 1939-XVIII. All'età di 20 anni sposata con uomo apparentemente sano, ha avuto quattro figli viventi e sani e due aborti.

Sembra che abbia sofferto in passato di « pielite». Da 20 giorni è stata colta da febbre alta e continua senza particolari disturbi.

Status. Condizioni generali piuttosto gravi. Sensorio subottuso.. Decubito indifferente. Stato di sanguificazione scadente, di nutrizione buono.

Cute e mucose visibili pallide con pomelli arrossati. Non edemi. Sottocutaneo abbondante e ben conservato. Muscolatura ipotonica, trofica. Scheletro regolare. Nulla a carico delle articolazioni e dei gangli linfatici, che appaiono normali per sede e volume. All'esame del capo: pupille uguali e reagenti alla luce e all'accomodazione, lingua patinosa e secca, numerose carie dentarie, faringe arido.

Nulla di patologico all'esame del collo.

Polso 130, ritmico, molle, uguale. Respiro 24 costale.

Il torace è ben conformato, simmetrico, mobile negli atti del respiro.

I polmoni presentano apici di uguale altezza e le basi mobili anche se la D. è alquanto ridotta di suono; il f.v.t. si trasmette bene dovunque; il murmure si ode ovunque e si accompagna con rantoli piccoli, uguali, inspiratori alle due basi.

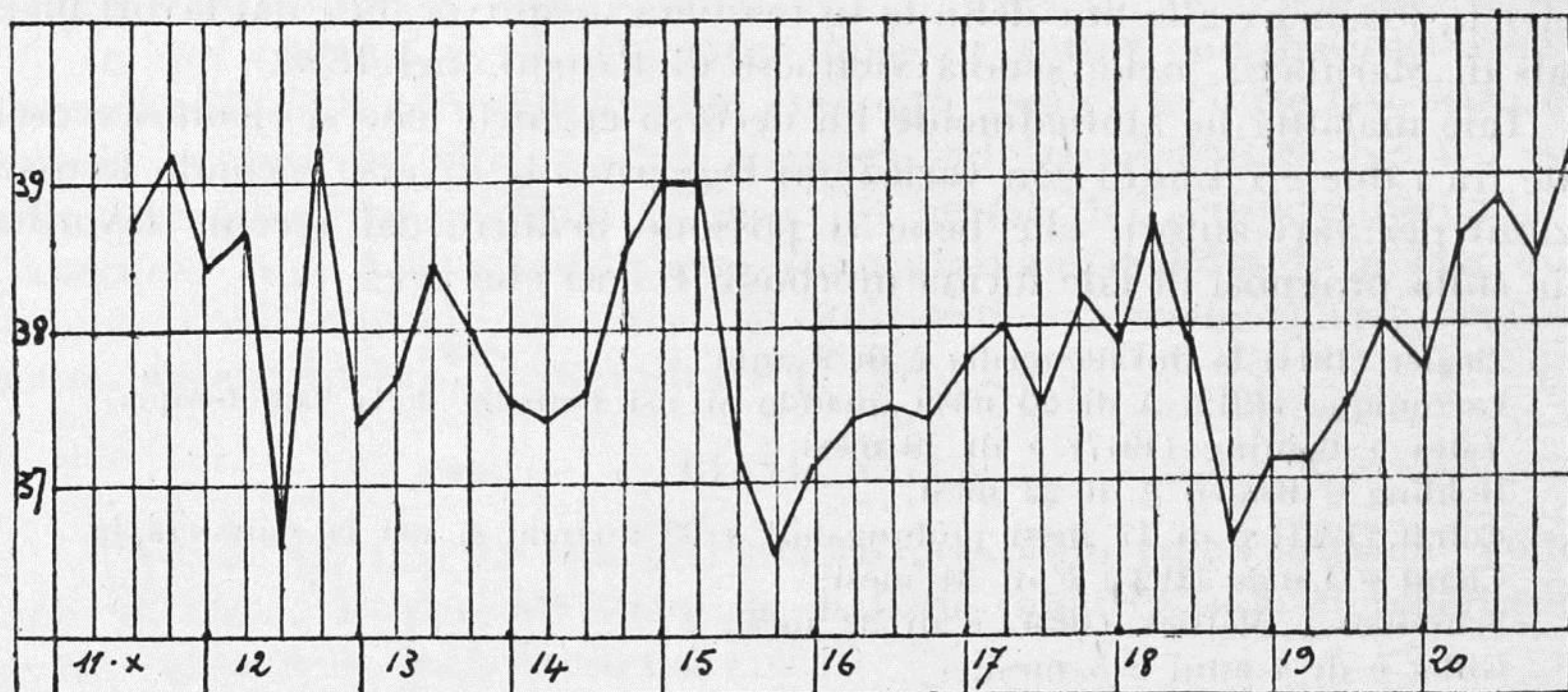
Cuore: lieve debordamento a D. punta al V spazio sulla emiclaveare, toni oscuri.

Addome: globoso, dolente, specie nei quadranti di D. ove la palpazione bimanuale lascia palpare un corpo indistinto, con contatto lombare, mobile nelle profonde inspirazioni, molto dolente. La cute ivi appare lievemente succulenta e la pressione nella regione lombare è dolorosa.

La milza si palpa all'arcata aumentata di consistenza. Il fegato sembra palpabile in maniera indistinta all'arcata.

Il sistema nervoso non presenta alterazioni.

L'esame delle urine dà: P. S. 1012. Assenti tutti gli eventuali componenti patologici. Reazione acida. Nel sedimento numerose emazie e numerosissimi cilindri jalino-granulosi e granulosi..

39
38
37
11·X 12 13 14 15 16 17 18 19 20

La Reazione Wassermann e quella Citochol nel sangue: negative.

L'esame del sangue per azotemia: 0,60 ‰.

L'esame del sangue per emocultura: sterilità.

L'esame del sangue per leucocitosi: G. B. 15.000

L'esame del sangue per sierodiagnosi per tifo, paratifi, melitense, b. Bang negativo.

La negatività dei reperti, i precedenti anamnestici renali della p. e la presenza di una tumefazione dolente nella loggia lombare D., unita ad una leucocitosi parve confortare il sospetto diagnostico di ascesso pararenale, con il quale la p. veniva trasferita al Padiglione chirurgico Flajani, ove, riuscite vane le punture esplorative, si eseguiva il 13 ottobre, con incisione lombo-iliaca, la esplorazione della loggia renale ugualmente con esito negativo. Si riusciva però ad appurare, aperto il peritoneo, che il corpo globoso e dolente, sito nel fianco D. era il lobo D. del fegato, ingrandito e pendulo, cosparso di macchioline grigiastre.

L'operazione era bene sopportata. Lo stato febbrile restava invariato e nell'ulteriore degenza si notava:

Pressione del sangue: Mnx. 110, Mn. 65, Riva Rocci.

Es. urine: Reazione acida; P. S. 1023; Albumina: tracce; Urobilina: tracce. Nel sedimento microscopico, alcune cellule di sfaldamento delle basse vie uro-genitali. Alcuni leucociti ben conservati.

Esame del sangue per azotemia: 1,40 ‰. Esame del sangue per leucocitosi: G. B. 3600 il 15 ottobre 1939. G. B. 3800 il 16 ottobre 1939. G. B. 4100 il 18 ottobre 1939.

L'andamento febbrile durante il ricovero è rappresentato dalla seguente grafica: fino al giorno del decesso avvenuto in pieno stato settico. E con la diagnosi di « sepsi » giungeva al tavolo anatomico.

Esame necroscopico: Cadavere di sesso femminile, con le note costituzionali del brachitipo, piuttosto adiposo, con cute e mucose visibili estremamente pallide, di colorito bianco-giallognolo.

Si nota succulenza edematosa a carico degli arti inferiori e qualche chiazza ecchimotica agli arti superiori, specie nelle pieghe dei gomiti in sede di punture. Il grasso è abbondante, di colorito normale, sia nel sottocutaneo che nei depositi interni specie sottosierosi. I muscoli sono rosso-pallidi. Non alterazioni delle articolazioni e dei linfatici superficali.

Nel fianco D. è lunga incisione chirurgica lombo-iliaca accuratamente zaffata. All'apertura del torace si nota: sinechia totale fibrosa della pleura D. Polmoni pallidi modicamente enfisematosi. Cuore, di volume e dimensioni normali, appare flaccido nella consistenza, grigio-roseo-pallido nel colore delle sue carni, indenne nei suoi apparati valvolari.

Il fegato è aumentato modicamente di volume (g. 1690), ma sopratutto nel lobo D., che, nella parte più esterna, si spinge in basso oltre la ombellicale trasversa costituendo come un'appendice dell'organo. È molle, flaccido, di colore grigio giallastro uniforme nel lobo sinistro, disseminato di chiazzoline lenticolari grigie non rilevate nel lobo D, che ricordano le gocce di cera delle metastasi. Al taglio l'organo è poco consistente e si accascia; di aspetto arido, mostra il disegno profondamente confuso; e al colore grigio-giallo della superficie si aggiungono a D. i nodi suddetti, che conferiscono al tessuto aspetto marmorizzato.

La milza (fig. 1) notevolmente aumentata di volume e di consistenza (g. 500), ha superficie liscia e presenta la propria configurazione esterna modificata da una particolare tumefazione ed esuberanza della parte media verso la superficie esterna onde vista dall'avanti all'indietro in senso sagittale essa appare reniforme tanto più poi in tagli condotti secondo il piano frontale. Non ha aderenze ai tessuti vicini nè presenta aspetti particolari attraverso la capsula. Al taglio però si nota che il tessuto della parte media dell'organo si presenta esuberante e sporgente sulla superficie di taglio, è più roseo e più molle ed appare tempestato di piccoli nodicini biancogiallastri miliariformi e da grosse chiazze gialle a carta geografica, che ricordano per il colore gli infarti anemici. Il tessuto invece che occupa i poli dell'organo è denso, rosso scuro, più simile al tessuto splenico normale anche se non fa riconoscere follicoli nè setti o trabecole e appare come respinto dal tessuto mediosplenico suddescritto. Le linfoghiandole dell'ilo splenico e dell'ilo epatico così come quelle, che circondano l'aorta lombare si mettono bene in evidenza per il loro aumento di volume, che va da quello di un fagiolo a quello di una oliva. Sono però bene isolate fra loro, con capsula integra, rammollite nella consistenza, al taglio bianche, di aspetto midollare, facilmente si disfanno e lasciano raccogliere abbondante succo col coltello.

È indenne tutto il tubo gastroenterico e i reni di volume normale, bene scapsulabili, lisci, si presentano piuttosto flaccidi, e particolarmente pallidi sia in superficie che in profondità, pur dimostrando inalterato il disegno cortico-midollare.

Apparato genitale indenne.

L'esame del midollo diafisario del femore D. lo dimostra di colore giallo-rosso per l'alternarsi di zone ancora gialle con tratti di colore nettamente rosso.

L'esame su striscio del sangue cadaverico ha dimostrato ricchezza di globuli rossi con lieve anisocitosi, e una certa abbondanza di normoblasti ortocromatici: 26 % rispetto ai globuli bianchi, che sono molto rari, si rinvengono a fatica, e si riconoscono con difficoltà date le degenerazioni post-mortali. Una formula leucocitaria eseguita in queste condizioni ha dato: granulociti-neutrofili 40; linfociti 56; monociti 4; e particolare scarsezza di piastrine. Lo striscio di midollo è stato poco leggibile per la ricchezza di grasso, ma pur tuttavia è bastato a dimostrare le note di un midollo funzionante: carattere questo confermato dall'esame delle sezioni, che hanno mostrato, pur fra le abbondanti areole adipose, tutti gli elementi della funzione eritropoietica e cioè: emazie, normo-

blasti ortocromatici, policromatofili e basofili e della funzione leucopoietica cioè: emoistioblasti, emocitoblasti, mieloblasti e mielocociti e granulociti in prevalenza neutrofili, ma taluni anche eosinofili e solo qui presenti Qua e là qualche megacariocito polinucleato, senza vacuoli nucleari con protoplasma eosinofilo.

L'esame dei preparati inclusi e colorati con ematossilina-eosina, metodo Van Gieson, e Bielchowsky ha mostrato quanto segue:

Il tessuto delle linfoghiandole periaortiche addominali e dell'ilo del fegato e della milza non è più riconoscibile: non setti, non seni, non follicoli, nè cordoni. Lo stesso elemento linfocitario è enormemente ridotto e costituito di elementi isolati, sparpagliati e solo in qualche punto riuniti in tenui gruppi. Si notano invece fibroblasti dal nucleo fusato, vescicolare, povero di cromatina, ordinati in fascicoli e in fasci circoscri-

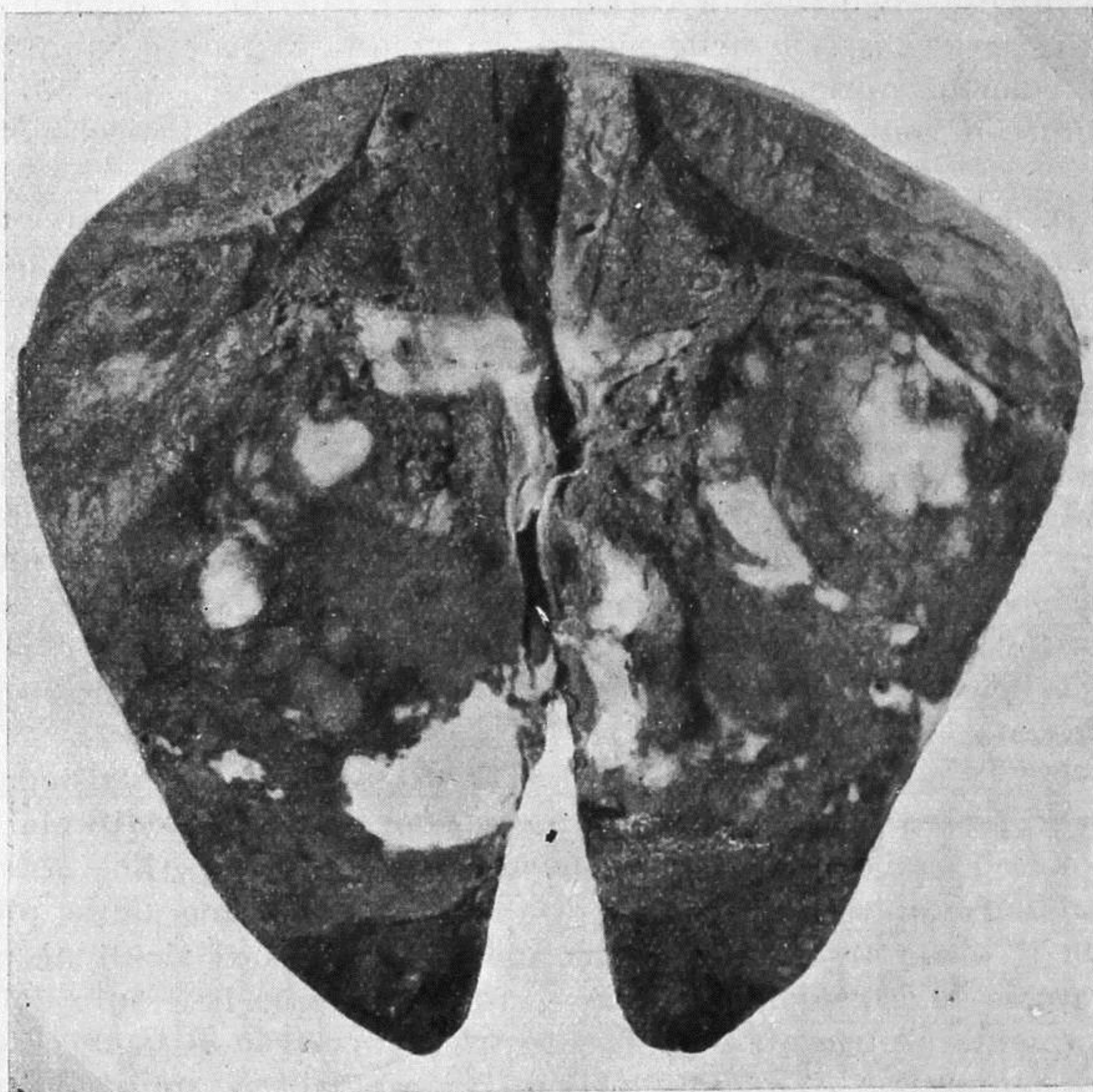



Fig. 1.

venti spazi in cui si annidano cellule istiodi di diversa dimensione e forma, ma per lo più angolose, con protoplasma più o meno abbondante debolmente eosinofilo, spesso a contorno sfumato con nuclei vescicolosi rotondi, ovalari, allungati, incurvati, reniformi, a contorno netto o irregolare.

Fra queste se ne rinvengono di giganti a nuclei duplici, o molteplici, per lo più sovrapposti e talora gemmanti, muniti di nuclei rotondi azzurri e con cromatina scarsa disposta in finissimi granuli sulle maglie di una ampia rete: in poche parole si seguono tutti i passaggi dalla cellula istioide, alla epitelioide, alla Sternberg. La capsula è integra, ma nel grasso pericapsulare sono qua e là riconoscibili dei nodi granulomatosi. Il reticolo in alcuni punti sottile è altrove ispessito e connettivizzato.

Il polmone presenta segni di enfisema desumibili dalla ineguaglianza degli alveoli e dalla interruzione e lacerazione dei setti; ha inoltre discreta replezione dei vasi sanguigni e qua e là versamento sieroso intralveolare.

I reni si presentano iperemici, congesti: hanno vasi con notevole ispessimento dell'intima e mostrano segni di rigonfiamento torbido diffuso a tutto l'epitelio del sistema dei tubuli contorti.

Nella milza non è più riconoscibile la normale struttura dell'organo in quanto non sono più apprezzabili i follicoli. L'organo è un complesso alternante di laghi sanguigni e di zone dense, alcune con necrosi centrale. Tali zone, quando non sono necrotiche, risultano costituite di un reticolo fibrillare fine più o meno abbondante, che il Van Gieson colora in rosa e il Bielchowsky in nero e che si ispessisce alla periferia di esse. Di tale reticolo fanno parte elementi allungati con nucleo a fuso con estremi

affilati e appuntiti, povero di cromatina, circondato da protoplasma scarso, allungato anche esso e lievemente tinto in rosa dall'eosina e che si interpretano per fibroblasti. Nelle maglie di tale rete si rinviene una congerie di elementi svariati, soprattutto nella forma e nelle dimensioni, fra cui sono assenti elementi eosinofili e granulociti polinucleati. A scarsi elementi di piccola dimensione, di forma rotonda, con nucleo rotondo e cromaticamente denso e con scarso alone protoplasmatico, di tipo cioè linfocitico, sono miste numerosissime cellule più voluminose ma ineguali nella forma e nella dimensione. Dal contorno ora netto e ora sfumato, dal protoplasma debolmente eosinofilo più o meno abbondante, dalla forma irregolare e per lo più angolosa, presentano un nucleo chiaro vescicoloso per lo più ovoide, o allungato o incurvato, che qua si restringe e si incava acquistando un aspetto gemmante, là si suddivide in 2-3 e anche più corpi nucleari sovrapposti, in posizione centrale.

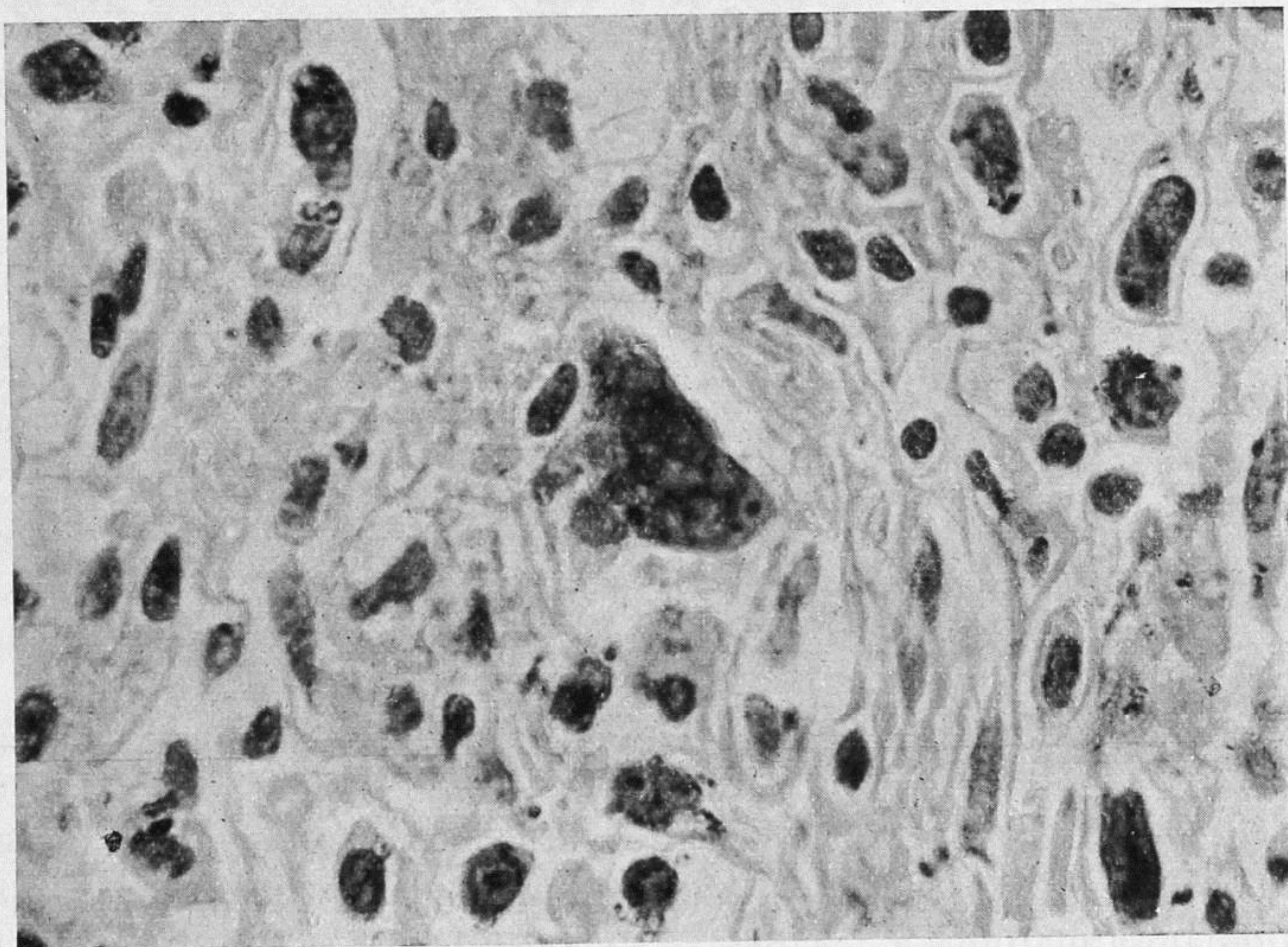



FIG. 2.

Da cellule quindi di tipo istioide, si passa ad elementi epitelioidi e ad elementi cellulari più o meno giganti, tipici elementi di Sternberg dal nucleo gemmante e multiplo (fig. 2) con evidenti nucleoli e con basicromatina scarsa a disposizione finemente reticolare. In tutti gli elementi suddetti si riscontrano granuli di pigmento ematico.

È solo nelle zone periferiche e polari dell'organo che si riscontrano attorno a qualche vaso ristretto, ispessito, con abbondante fibrosi perivasale, aloni sottili di linfociti: ultimo ricordo dei follicoli di Malpighi. Qui il sistema dei setti e delle trabecole è ispessito, i seni venosi sono ricchi di sangue, ma si nota anche qui una particolare iperplasia degli elementi reticolo endoteliali dei cordoni di Billroth in attiva fagocitosi di granuli di pigmento.

Il fegato è profondamente alterato nella sua struttura. Una infinità di noduli granulomatosi (fig. 3) lo tempesta dovunque e accanto a quelli localizzati negli spazi portali, se ne rinvengono altri che da questi spazi si diffondono entro i lobuli vicini e fra questi, dissociandoli come le travate di una cirrosi. Altri poi se ne rinvengono nello spessore stesso dei lobuli: molti con necrosi centrale più o meno ampia. Le travate delle cellule epatiche appaiono alquanto disorientate e disordinate e irregolari mentre le cellule si dimostrano in preda a gravi fatti degenerativi, quà di rigonfiamento torbido, là di degenerazione grassa.

L'esame particolareggiato dei noduli granulomatosi li dimostra costituiti di una finissima trama reticolare a maglie più strette, più dense e spesse che nei lobuli epatici. Di essa fanno parte radi elementi cellulari di aspetto fusato o stellato a nucleo vescicoloso, povero di cromatina, e nelle maglie di tale reticolo sono poi disposti elementi cellulari piuttosto ovali o rotondeggianti con poco protoplasma e con nucleo vescicoloso rotondo ed ovale, mentre nelle maglie si riscontra la ricca abbondanza di elementi istioidi

ed epitelioidi già notati nelle ghiandole e nella milza. Si nota anche qui l'assoluta mancanza di eosinofili, mentre, per quanto scarsa, vi è compartecipazione di elementi polinucleari leucocitari, di rare plasmacellule e di piccoli mononucleati linfocitoidi. Però sono qui più scarsi che altrove gli elementi giganteschi seppure non mancano elementi a nucleo gemmato, a nucleo doppio e multiplo munito di nucleoli, la cui dimensione non raggiunge ancora quella degli elementi giganti visti in altra sede. Si rinviene qualche figura di mitosi atipica e alla periferia di qualche nodo quasi completamente necrotico si rinviene qualche cellula gigante di Sternberg a nuclei periferici.

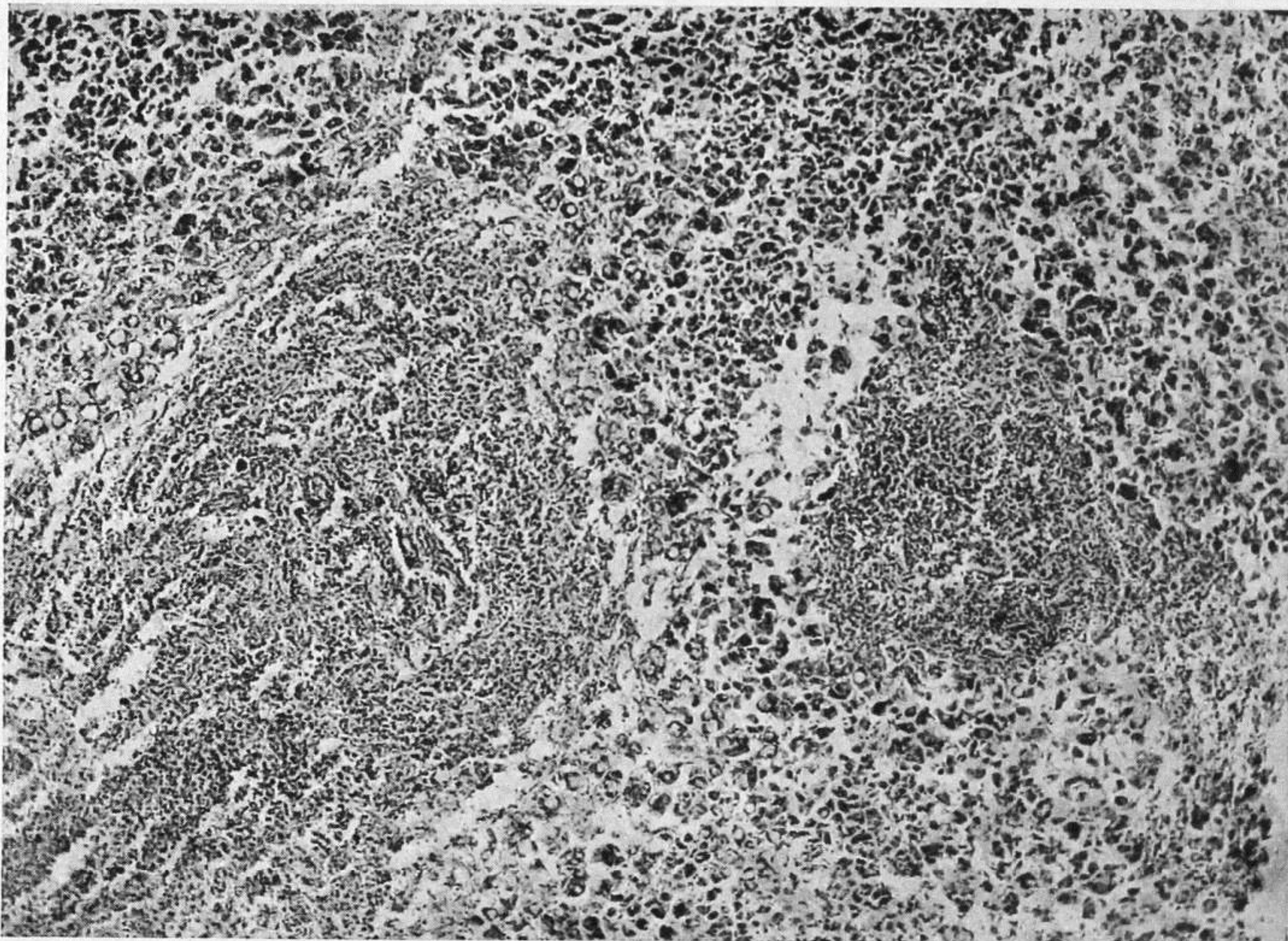



Fig. 3.

Da tale descrizione di dati si poteva quindi dedurre la diagnosi di « linfogranulomatosi maligna a localizzazione addominale splenoepatogangliare » con talune caratteristiche degne di nota quali:

1) L'aver la nostra p. per dolore provocabile al fianco D. subito un intervento operatorio. Fatto non unico in quanto tale evenienza venne sfiorata dai casi di Satta e J. Olmer sospettati di ascesso epatico, e da uno di Chiser Petrescu con fegato all'ombellicale e dolentissimo; avvenne nel caso di Bezançon e Lecène, sospettato di ascesso subfrenico S. simulato da una milza grossa e dolente e ancora nel caso di Howell operato per sindrome appendicolare simulata da linfogranuloma addominale. Si tratta di manifestazioni dolorose cui accenna Micheli nella definizione della forma addominale e sembrano dipendenti più dalle lesioni parenchimali tossi infettive degenerative che non dai granulomi. A tal uopo è dimostrativo un caso di Heissen che in vita presentò una splenomegalìa dolentissima, che l'autopsia dimostrò libera da lesioni granulomatose.

2) L'aver invano cercato eosinofili nei tessuti: essi sono stati sempre assenti, nonostante la presenza loro e dei mielociti eosinofili nel midollo. Non è questo un reperto eccezionale, chè anzi si sa come essi possano mancare e come spesso manchino insieme alla leucocitosi nei casi addominali (Ziegler, Rosenfeld, Harvier, Ribadeau-Dusmas), ma fa meditare sulla origine produttiva in sito dei medesimi. Almeno il mio caso indirettamente depone per la sola origine essudativa, che viene meno allorchè si determina uno stato leucopenico e questo modo di vedere concorda con la concezione di

coloro (Ehrlich, Longcope, Lazarus, Ziegler, Naegeli, Howard, Downey, Guieysse, Pellissier) che nell'eosinofilo vedono l'espressione della compartecipazione di una componente essudativa nel determinismo del linfogranuloma. Pur troppo il mio caso mette in dubbio la concezione di Morpurgo, che nella devastazione del tessuto, e di Micheli, che nella necrosi dei granulomi, vedono il fattore chemiotassico agente positivamente sugli eosinofili. La presenza di questi due fattori nel mio caso non riesce a determinare tale carattere, anzi si può dire che svolga azione inibente o chemiotassica negativa sui granulociti, contrariamente alla concezione di Bierich.

A meno che non si voglia, forse più giustamente vedere nell'eosinofilia e nel prurito, anche esso assente nel mio caso, un segno di anafilassi da prodotti di disintegrazione dei granulomi, fatto che forse verificatosi nel mio caso in fase tardiva, trova il p. in anergia da esaurimento e cioè nella incapacità ad anafilattizzarsi.

3) Al contrario l'elemento rosso sebbene leso dalla malattia forse in maniera emolitica, sì da dare segni di anemia, reagisce sia con trasformazione attiva del midollo giallo sia con cospicua normoblastosi in circolo; cosa che costituisce per Grawitz, Hirschfeld, Della Volta e Patrizi un fatto eccezionale.

4) L'elemento linfatico è riccamente rappresentato nel sangue al contrario di quanto abitualmente avviene nel linfogranuloma, in rapporto alla lesione dei gangli linfatici. Ma nel caso in parola il fatto è comprensibile con la particolare limitazione del processo gangliare, che permette alle stazioni indenni di supplire largamente alle stazioni malate.

5) Negli elementi epitelioidi, istiocitari e cellule di Sternberg del fegato e specialmente della milza si rinvengono numerosi granuli di pigmento bruno di provenienza ematica, come se tali cellule fossero vitalmente iniettate, dimostrando quindi anche nelle cellule di Sternberg una capacità fagocitaria, che taluni loro negano (Coronini, Favre, Croizat).

6) E soprattutto l'aver presentato una brusca insorgenza, un decorso rapido di circa 30 giorni costantemente febbrile con temperatura alta, irregolare, ma prevalentemente remittente e intermittente, con quadro settico: sintomi tutti che depongono per un « linfogranuloma maligno acuto ». Senonchè appunto per rendermi particolarmente sicuro di tale singolare decorso credei opportuno riprendere in esame l'anamnesi della p. che così potei raccogliere dal marito.

La p. era in menopausa dalla età di 54 anni. Nella sua vita e già prima di andare a nozze, aveva sofferto intermittentemente di crisi dolorose epigastriche, che si presentavano all'improvviso violentissime durando per lo più un giorno o una notte, sempre senza ittero, qualche volta, negli ultimi anni, con modico rialzo termico.

Circa due anni prima si era sottoposta a cura radioterapica per un cancro della cute frontale D. con esito in perfetta guarigione.

Da un anno però aveva cominciato ad accusare anoressia, debolezza, dimagramento pur continuando ad essere capace ad accudire a tutte le sue faccende domestiche.

Circa 20 giorni prima dell'entrata in ospedale, colta da febbre aveva dovuto mettersi a letto e aveva presentato febbre quotidiana, intermittente, ma particolarmente irregolare in quanto ora raggiungeva il massimo nella notte, ora nella mattina, ora nel pomeriggio, abitualmente rimettendo con sudore. Il sanitario chiamato rivelò fin dai primi giorni un tumore di milza, che gli fece sospettare un tifo, escluso poi dalla negatività della sierodiagnosi per il b. di Eberth così come, con lo stesso mezzo, potè escludersi una infezione paratifoidea e una brucellosi. Dopo varie incertezze rese maggiori dalla mancanza assoluta di sofferenze localizzate, il presentarsi di una modica piuria microscopica richiamò l'attenzione sull'apparato urinario, ove la palpazione profonda

a D. metteva in evidenza una certa resistenza dolorosa. Per cui, formulato il dubbio di ascesso pararenale sul tipo intermittente della febbre e sulla manifestazione obbiettivamente dolorosa nella regione del fianco D., la p. veniva quindi ricoverata di urgenza in ospedale l'11 ottobre 1939-XVIII, ove veniva seguita nel modo suddescritto.

Da queste nuove notizie appariva plausibile pensare che la sindrome ultima, altro non fosse che una fase acuta di una infermità subdolamente impiantatasi un anno prima e che subdolamente procedeva facendo risentire i suoi effetti sulla economia generale della paziente in forma di anoressia, debolezza, dimagramento: concezione ancor più verosimile se fin dall'insorgere della febbre fu apprezzabile un tumore di milza ed ancora se si tiene conto del classico nosografismo della linfogranulomatosi maligna: affezione cronica per eccellenza con andamento ondulante caratterizzato da periodi di miglioramento durante il quale la p. può accudire alle sue occupazioni e periodi di peggioramento con ripresa delle tumefazioni ghiandolari e della febbre spesso alta con quadro settico.

Appunto in considerazione di ciò ho voluto raccogliere le notizie bibliografiche sull'argomento.

***

Il decorso acuto del linfogranuloma maligno, per quanto raro, trova già posto nella monografia di Ziegler (1911) e in quelle che ad essa sono succedute, comprese quelle italiane di Ficacci (1913), Trenti (1925), Dalla Volta e Patrizi (1929), Introzzi (1935).

E lo Ziegler poggiava la sua asserzione sui casi di Menko, Bing, Warrington, che durò 2 mesi, Weber e Andrews che durò 4 e mezzo, Clark, che durò 5 o 6, e soprattutto su quello di Hirschfeld e Isaac e su quello di Beitzke elevando appunto qualche dubbio sulla natura dei precedenti.

Hirschfeld e Isaac ebbero infatti nel 1907 la ventura di seguire in un caso la apparizione di tumefazioni gangliari alla nuca, indi alla regione cervicale S. e all'ascella mentre compariva febbre elevata, uno stato anemico caratterizzato da G. R. 2.200.000 e Hb 20, una leucocitosi di G.B. 24.000 e alla fine edema degli arti inferiori, disturbi respiratori e morte per edema polmonare. Diagnosticarono « leucemia linfatica ». Ma la necroscopia, eseguita da Vogt, dimostrò un granuloma delle linfoghiandole suddette, della milza e dell'esofago.

Il decorso fu di 6 settimane, e apparentemente più rapido fu quello di Beitzke troncato però da una frattura del femore per caduta. Curato per « miocardite » dimostrò all'esame istologico un linfogranuloma delle ghiandole della metà superiore del corpo, della pelle, del fegato, della tiroide, e del femore in sede di frattura.

A questa esigua casistica Dalla Volta e Patrizi aggiungevano nel 1929 altri otto casi che sono:

1) Quello di Zamorani (1913) riguardante un uomo 54enne sofferente da due mesi di prurito insopportabile, con insonnia, astenia e inappetenza, cui si erano poi aggiunte adenopatie nelle diverse stazioni esterne e nel mediastino con meteorismo cospicuo e febbre irregolare oscillante fra 37°,4 e 39°, morto dopo dieci giorni di degenza ospitaliera con segni di anemia (G. R. 3.024.000) con leucocitosi (G. B. 16.000) ed eosinofilia (25 %).

L'autopsia dimostrò un granuloma interessante oltre i gangli suddetti anche i mesenterici, i periaortici retroperitoneali, e la milza, una metaplasia mieloide del midollo femorale e una cirrosi epatica periportale in evoluzione.

2) Quello di Schiffner (1921) deceduto in tre mesi con partecipazione

poligangliare generalizzata epatosplenica e polinucleosi assoluta di G. B. 20.900.

3) Quello di Loygue (1921) che iniziò bruscamente con brivido e febbre, cui seguirono tumefazione delle ghiandole dell'ascella S., fenomeni generali, e tumore di milza. La febbre divenne poi ricorrente, indi remittente e alla fine continua mentre il decadimento si accentuava, appariva meteorismo, diarrea, ascite, subittero, dolore agli arti, manifestazioni emorragiche e alla fine morte in tre mesi in stato algido, ipotermico. Nel sangue si ebbe anemia ipercromica, leucopenia di G. B. oscillanti fra 5800 e 3000 con polinucleosi relativa e mielocitosi neutrofila del 14 %. E l'autopsia dimostrò linfogranuloma dei gangli cervicali, ascellari, retroperitoneali, mesenterici e della milza con segni di cirrosi epatica in fase ipertrofica e degenerazione grassa.

4) Il secondo di Heissen (1923) iniziò con brividi, cui, dopo qualche settimana, seguì febbre fino a 39°, dolori reumatoidi vaganti, astenia, dispepsia, vomito e poi tumefazione bilaterale dei gangli cervicali, sudori, anoressia, meteorismo, dolorabilità addominale e tumore di milza dolente. Indi la febbre assumeva carattere remittente, appariva ascite chilosa, dispnea, edema degli arti inferiori e delle basi polmonari e, in stato di cachessia, la morte avveniva alla fine di tre mesi. L'esame istologico dimostrava un linfogranuloma interessante tutti i gangli linfatici e in specie i meseraici, il peritoneo e la pleure D. mentre il fegato e la milza si mostravano indenni.

5) Quello di Marin (1924) riguardante una donna 55enne, che ammalò alla metà di dicembre 1923 con segni di stenosi nasale per cui dovette operarsi alla metà di gennaio e poi di nuovo alla metà di febbraio mentre si manifestavano adenopatie cervicali e inguinali, astenia, inappetenza, febbre remittente, che si elevava alla sera con brividi e rimetteva con sudorazione al mattino, indi nausea, vomito, dolori addominali, diarrea. La sindrome gangliare si estendeva poi alle ascelle, appariva tumefazione di fegato e di milza e ipofonesi alla base polmonare D. con ombra radiologica intensa e massiva, mentre nel sangue i G. B. scendevano da 23.000 a 9600 ed apparivano segni di nefropatia infiammatoria. Moriva il 4 marzo 1924 dopo tre mesi e mezzo di infermità che l'esame anatomo istologico dimostrò per un linfogranuloma delle ghiandole, ivi comprese le mesenteriche e le lomboaortiche, della milza, del fegato, dei reni e del lobo inferiore del polmone destro.

6) Quello di Jeanselme e Marchal originato come una dermatosi pruriginosa cui tengono dietro linfomi superficiali con precoce tendenza a suppurare e linfomi profondi, con febbre elevata e cachessia rapida che conduce a morte nello spazio di due mesi con segni ematologici di anemia secondaria con leucopenia ed eosinofilia.

Casi che, come giustamente affermano Della Porta e Patrizi, non permettono di delineare un quadro clinico particolare del linfogranuloma acuto. Anche esso come quello cronico ha una particolare molteplicità di aspetti e se in alcuni inizia con il quadro tipico delle localizzazioni esterne, il prurito e la eosinofilia (Jeanselme e Marchal, Zamorani), in altri l'inizio è subdolo senza segni caratteristici (Marin), in altri (Heissen-Loygue) è violento, brusco, con predominanza di segni generali aspecifici in tutto simile ad una grave malattia da infezione dominato dalla temperatura febbrile. In tutti però questo quadro generale, fin dall'inizio o in seguito, viene a dominare nel decorso dell'infermità, appannando i segni locali del granuloma, e, in taluni

casi, rappresenta l'unica sintomatologia dell'affezione come nei due seguenti, che completano la casistica di Della Volta e Patrizi:

7) Quello di Cantieri (1919) che si presentò come una vera malattia infettiva con tumore di milza, epatomegalia, anemia, leucopenia e febbre intermittente di tipo ondulante. Il sistema gangliare si mantenne sempre integro all'infuori dell'apprezzamento di qualche grosso ganglio alla palpazione profonda dell'addome. All'autopsia praticata alla morte del p. avvenuta dopo tre mesi di infermità si riscontrò un granuloma dei gangli retroperitoneali, della milza e del fegato.

8) È il primo di Heissen, caso a decorso violento, anzi il più violento fino allora (1923), se per ricerche dello stessa autore non se ne trova l'uguale nelle opere di Strümpell, Krehl, Mehring e in 35 anni di Zentralblatt. Riguarda una giovanetta di 18 anni, che ammala improvvisamente con i segni di una corizza banale, cefalea, dolori agli arti, astenia, febbre a 39° insorgente con brividi e sudori notturni. Nel decorso si manifesta uno stato stuporoso, un tumore di milza, che, da due dita sotto l'arco, raggiunge in pochi giorni la ombellicale trasversa, e un rumore sull'aorta: sintomi che fecero pensare a un tifo o ad una endocardite maligna. Intanto la febbre pur raggiungendo 40°, si fa nettamente intermittente, si eleva con brivido e rimette con sudore al mattino, la gola si secca, appaiono ragadi alle labbra e fenomeni catarrali alle basi polmonari, cianosi, dispnea, edemi pretibiali. La leucopenia da 4850 all'inizio scende a 3000, la neutrofilia iniziale da 77 scende a 66 e appare una mononucleosi (28), la diazoreazione è negativa, il p. ha tendenza alle emorragie interne, delira e muore in circa 50 giorni con i segni della insufficienza cardiaca terminale.

L'autopsia dimostra linfogranuloma dei gangli mesenterici e ilari con necrosi centrale, disseminazione miliariforme dello stesso aspetto del fegato, nella milza e nel diaframma.

A questa esigua casistica l'Introzzi aggiunge fino al 1930 altri 11 casi e precisamente quelli di Moritz durato 4 settimane e mezzo, di Zannini, di Hertz durato 2 mesi, di Wilkinson 4 mesi, di Halpern 3 mesi e mezzo, di Klein (1912), di Gibbons (1906) 3 mesi, di Farkaș (1927) 3 mesi, di Kretz (1930), di Baar (1930) 6 settimane e infine quello di Brunner (1925), che è il caso più breve che la letteratura riporti avendo avuto un decorso febbrile acuto di soli 13 giorni e che in vita, diagnosticato per « miodegeneratio acuta cordis » fu riconosciuto solo all'autopsia.

Degno di particolare menzione è il caso di Baar sia per l'età del p., bimbo di quattro anni, che per talune singolarità cliniche del decorso. Ammalatosi infatti nel maggio 1929 con febbre alta oscillante tra 38° e 39°, anoressia, vomito, tosse, cui seguono mal di ventre, meteorismo e diarrea, muore il 4 luglio 1929 presentando nella fase finale un pallore estremo della cute e delle mucose, petecchie sul corpo, suffusioni emorragiche sugli arti, milza dura debordante tre dita dall'arcata, fegato debordante due e senza alcuna tumefazione gangliare.

L'esame del sangue mostrò i segni di una panmielotisi con G. R. 940.000, anisocitosi, poichilocitosi e nessun normoblasto, G.B. 2400 con nella formula neutrofili 58, linfociti 38, monociti 2 e assenza di segni reattivi midollari se si eccettuano 2 mielociti neutrofili. Piastrine scarsissime con 25' di tempo di emorragia e 14' di tempo di coagulazione.

All'autopsia la sindrome emorragica si completò con emorragie nella

pleura e nel pericardio, il midollo femorale presentò una parziale trasformazione rossa e l'esame istologico dimostrò un granuloma diffuso della milza, degli spazi portali del fegato e dei gangli cervicali, periportali e mesenteriali.

Il quadro in questo caso ebbe tutto l'aspetto di una sepsi acutissima, con una sindrome emorragica, che è particolarmente rara nella linfogranulomatosi e si rinviene solo nelle citazioni di Ziegler, Glanzmann, Schultz, Wermbler e Puhl, Lichtenstein.

A questa casistica io posso aggiungere le seguenti citazioni che ho potuto raccogliere nelle varie riviste fino al 1939 e cioè:

1) Il caso di Dufourt, Bernheim, Delore (1924) riguardante una fanciulla di 10 anni ricoverata per febbretta e pallore; con milza enorme e fegato un po' ingrandito, e segni di bronchite, senza leucocitosi ed eosinofilia e con cutireazione negativa, nella quale si segue il progressivo incalzare della temperatura simulante un tifo con sierodiagnosi negativa fino alla morte avvenuta per broncopolmonite disseminata. L'autopsia e il microscopio mostrarono un linfogranuloma della milza e dei gangli retroperitoneali.
gazza di 16 anni con forma rapida, febbile, con monocitosi nel sangue ed esame bioptico caratteristico.

3) Quello di Müller e Boles (1927) riguardante un giovane di 28 anni che muore in tre mesi e mezzo con sindrome itterica e ascitica con leucopenia spiccatissima (G. B. 2900), senza eosinofilia, dovuta ad un granuloma

2) Quello di Cassoute, F. Trabuc, J. Diaz (1925) riguardante una raganglio-spleno-epato-midollare.

4) Quello di Margot Zeyen (1933), che riguarda una donna di 42 anni ricoverata in ospedale per febbre a 39° e modica anemia secondaria (G. R. 3.300.000, Hb. 65). Nello spazio di tre mesi la febbre resta costante a tipo remittente, preceduta da brivido nelle elevazioni e seguita da sudore nella decrescenza cui si accompagna urobilinuria, aumento progressivo della milza, e leucopenia sempre più spiccata fino alla morte avvenuta per cachessia ed anemia. All'autopsia si rinviene un granuloma a necrosi centrale della milza, fegato, e gangli peribronchiali e periportali.

5) Quello di Usseglio e Olivetti, in uomo di 55 anni, durato dal 13 settembre 1932 al 27 dicembre con cefalea, anoressia, nausea, vomito mattutino, febbricola serale, cui seguono astenia, disturbi gastrici e poi prurito, adenopatie sottomandibolari, ascellari, inguinali, lieve tumore di fegato, urobilinuria, anemia, G. R. 3.250.000, G. B. 7200, n. 26, eos. 55, mon. 13, linf. 6: il tutto attribuibile a linfogranuloma dei gangli e della milza.

6) Quello di Rimbaud, Anselme, Martin, Ravoire e Guibert (1933) di un uomo di 42 anni, che da qualche mese accusava senso di astenia progressiva e dimagramento e che colpito da febbre e segni, di una grave tossinfezione leucopenica (G. B. 4200) muore nello spazio di 9 giorni. Gli esami emoculturali sono negativi e l'autopsia svela un fegato di g. 2060, una milza di g. 720 e grossi gangli mediastinici, tutti a struttura istologica nettamente linfogranulomatosa con tipiche cellule di Sternberg.

7) Quello di Jezler e Scheidegger (1935) in donna di 36 anni che viene colpita da una forma di linfogranulomatosi addominale a decorso acuto, letale, dopo l'esecuzione di una iniezione di un mezzo di contrasto a scopo pielografico.

8) Quello di Goia (1935) di un p. di 51 anni, che nello spazio di circa sei settimane presenta successivamente debolezza, febbretta a 37°,5, dolori

alla colonna vertebrale e alle estremità, tumefazione dei gangli inguinali e poi ascellari, anoressia, meteorismo, tumefazione del fegato e della milza, anemia secondaria con G. R. 3.900.000, Hb. 50, V. G. 0,8, G. B. 9000: n. 70 eos. 1, monociti 10, mielociti 2, linfociti 17, dolori addominali, e alla fine morte in 41 giorni per insufficienza cardiaca.

L'esame istologico dimostra una linfogranulomatosi del fegato, della milza, dei gangli mediastinici, addominali e mesenteriali oltre che degli esterni suddetti.

9) Quello di Gadrat, Lasserre, Roche (1936) di un bimbo di 5 anni, che si ammala con angina acuta, cui segue febbre e nello spazio di 2 mesi adenopatia, splenomegalia, eruzione purpurica tale da simulare una sepsi. Si pensa ad una leucemia acuta, che si esclude in base all'esame del sangue, che dimostra G. B. oscillanti fra 4100 e 5700 con lieve mononucleosi e qualche mielocito neutrofilo. La morte avviene dopo tre mesi e l'autopsia mostra adenopatie considerevoli e splenomegalia di g. 470 cosparsa di focolai granulomatosi con cellule di Sternberg, con necrosi e con siderosi intensa, senza fenomeni di sclerosi.

10) Quello di Du Bois di una donna di 36 anni, in cura neosalvarsanica per lues, comincia ad accusare nel dicembre 1933 pallore e debolezza, cui segue, alla metà di gennaio, febbre a 39°, 40° per la quale viene ricoverata e muore l'indomani dell'entrata in ospedale in stato settico, con colorito grigiogiallo, lingua arrossata, addome tumido, organi ipocondriaci nei limiti, urobilinuria, anemia con anisocitosi, polichilocitosi, anisocromia, G. R. 1.631.000, G. B. 9712. All'esame istologico linfogranuloma del fegato, milza, gangli mediastinici, mesenteriali, ilari del fegato.

11) Quello di Poli (1938) di un uomo che si ammala con malessere generale, astenia, anoressia, perdita di peso, cui segue febbre irregolare a 38°-38°,5 con profusi sudori nelle remissioni, cui segue subittero sclerale urobilinurico, progressiva tumefazione del fegato e della milza; anemia progressiva fino a G. R. 2.800.000, Hb. 64, V. G. 1,14, leucopenia progressiva fino a G. B. 2400 con neutrofili 75, linfociti 24, monociti 1 e alla fine stato settico con temperatura a 40°, lingua arida, ipotensione, ittero colurico e morte al 50° giorno. Diagnosticata « infezione eberthiana » l'esame microscopico ha dimostrato una linfogranulomatosi del fegato, della milza e dei gangli periaortici.

Nel complesso quindi poco più di trenta casi quando si faccia astrazione di quelli, ad esempio, descritti da Aubertin e Pergola (1936) e Marchal e Soulié (1937) e che, seppure citati da Poli come acuti, per la loro lunghezza, rispettivamente di sette e sei mesi, meglio possono classificarsi come forme a decorso subacuto. Numero quindi misero, per quanto nella realtà debba essere molto maggiore, quando si tengano presenti le difficoltà, che si appongono ad una giusta diagnosi clinica. Basta dare uno sguardo ai casi suddescritti per notare come essi giunsero al tavolo anatomico con le diagnosi più diverse: miocardiche (Beitzke), leucemia linfatica (Hirschfeld e Isaac), tubercolosi generalizzata delle linfoghiandole (Heissen II), miodegeneratio acuta cordis (Bruner), diatesi emorragica (Baar), colangite infettiva (Peiser), sepsi eberthiana (Poli) e più spesso sepsi criptogenetica (Heissen I, ecc.). Questo perchè nella gran maggioranza dei casi manca il prurito e con esso la leucocitosi, l'eosinofilia e la lesione dei gangli superficiali, limitandosi l'affe-

zione alle sedi profonde e più specialmente ai gangli profondi, alla milza e al fegato, in una parola alle sedi addominali (Du Bois) della linfogranulomatosi: quelle che, per la particolare fisionomia che imprimono anche al decorso delle forme croniche, hanno reso necessaria la separazione di una speciale forma clinica detta addominale della linfogranulomatosi.

Tale forma deve la sua paternità ad Isaac e Kraus, che la chiamarono « larvata » a voler significare la silenziosità delle vere manifestazioni linfogranulomatose e Rosenthal e Ziegler, che la definiscono « tifosa » per la grande somiglianza che la sindrome clinica di tale affezione ha con la infezione eberthiana, come lo dimostra l'aspetto del caso X dello Ziegles, decorso in poche settimane con obnubilamento del sensorio, febbre alta e continua, decadimento dello stato di nutrizione, lingua asciutta e patinosa, bronchite diffusa, epatomegalia e splenomegalia, meteorismo, diarrea, ittero, diazoreazione positiva, leucopenia (G. B. 4400) e in cui l'autopsia dimostrò un granuloma dei gangli retroperitoneali, della milza e del fegato.

Tali difficoltà diagnostiche hanno interessato i maestri della medicina sì che alla definizione e allo studio di questa forma si sono dedicati uomini come Naegeli e in Italia il Micheli, del quale mi piace ricordare come egli considerasse tale forma « una delle poche, che imponevano una diagnosi differenziale; essendo tale diagnosi differenziale di solito un lusso dialettico e dottrinario rispetto alla limpidezza e alla fluidità della diagnosi diretta ». Ed infatti il tifo, e i paratifi, la brucellosi, la febbre luetica, la tbc. dei gangli addominali, l'ascesso del fegato sono le affezioni che bisogna escludere nella diagnosi di questa forma, che il Micheli distingue in addominale vera e propria alludendo alla localizzazione spleno-epato-gangliare e alla gastro-intestinale per localizzazione nel tubo gastroenterico.

Della prima, che è poi quella che quasi sempre si riscontra nei nostri casi acuti da sola, pura, o associata ad altre localizzazioni egli così dettava i criteri diagnostici:

A) Inizio lento, subdolo, con anoressia, alternative di stipsi e diarrea, meteorismo addominale, dolorabilità spontanea e alla palpazione, per turbe della innervazione e della circolazione dell'intestino in rapporto con le masse retroperitoneali.

B) Febbre che dura più o meno a lungo remittente o intermittente, ricorrente o ondulante o ricorrente ondulante: tipo quest'ultimo, se presente, caratteristico del linfogranuloma sì che Pel ed Ebstein lo chiamarono febbre ghiandolare.

C) Anemia con leucopenia almeno in alcuni periodi, senza eosinofilia e con monocitosi relativa, deperimento e perdita delle forze.

D) Epatosplenomegalia, con subittero e talora ittero da stasi, oscillante e più cospicua nelle esacerbazioni.

E) Diazoreazione positiva, ma non costantemente.

F) Possibile comparsa tardiva di focolai ghiandolari superficiali.

G) Di rado prurito cutaneo intenso e ribelle.

Criteri, che quando si limitano solo ai primi cinque mancano completamente di specificità e solo possono far pensare al linfogranuloma quando, con le dovute indagini, si siano escluse le infermità più comuni, che possono presentarsi con sindrome analoga.

Il prevalere poi di uno di questi caratteri può rendere ancora più per-

plessi come appunto i casi epatici, splenici, retroperitoneali in cui taluni vogliono suddividere la forma addominale.

Sono casi, come ben si comprende, nella cui sintomatologia clinica domina o il tumore di fegato, o quello di milza o gli effetti delle adenopatie retroperitoneali. In questi ultimi il linfogranuloma è completamente mascherato o dalla sindrome edematosa da compressione della cava inferiore, o da quella ematurica da compressione delle vene renali, o dalla ascite da compressione della vena porta, o da dolori da compressione del plesso celiaco, solare, sacrale, iliaco, o da ittero da compressione delle vie biliari come nel caso rapido su citato di Muller e Boles. Nella forma splenomegalica la tumefazione enorme dell'organo, a tipo leucemico, inganna ancor più, anche se queste forme, pure al letto del p., non lo sono più al tavolo anatomico ove coesiste sempre una compartecipazione almeno dei gangli profondi: così il caso di Oppenheim venuto a morte in tre mesi e che presentava anche qualche nodo epatico e un tumoretto linfomatoso sotto il tripode di Haller, così i casi di Gabbi, di Halter e Paschkis, Symmers, Wade e Mellon, Novak, Kummel, Salomon, Rehn, Bunting e quello di Achard in cui, alla splenectomia chirurgica, si trovò già un ganglio macroscopicamente leso sulla coda del pancreas.

Casi che concorrono a far credere che l'ignoto virus dell'affezione penetrato per l'intestino, risalga lungo i gangli linfatici distrettuali e da questi con la linfa e con il sangue giunga alla milza. Casi nei quali il Satta vede predominare il decorso rapido.

E lo stesso può dirsi per la forma clinicamente epatomegalica come quella descritta da Puritz e rimasta pressochè isolata fino al 1932 quando J. Olmer da solo e poi nel 1935 in unione con D. Olmer, Mosinger, Audier ha di nuovo richiamato l'attenzione sulla possibilità di queste forme e sull'andamento acuto che può assumere una forma cronica allorchè il fegato viene colpito, ed appare una progressiva epatomegalia spesso con ittero.

Difficoltà diagnostiche non mancano altresì nelle forme a localizzazione gastrointestinale, in cui sempre la diagnosi clinica è caduta in errore (Dalla Volta e Patrizi) e che deve la sua identificazione allo Schlagenhauser (1913) con un caso, che condusse a morte in 45 giorni, cui seguirono non molte altre osservazioni fra cui quelle degli italiani Gamna (1919) Omodei Zorini (1926), Antonelli (1925). Tutte queste forme hanno una particolare evanescenza di sintomi clinici per cui spesso sono forme più anatomo-patologiche che cliniche. Ad ogni modo la scarsa specificità dei sintomi ancor più si attenua quando una febbre elevata, uno stato settico grave, un decorso rapido, tolgono al medico i benefici e i dati, che gli possono derivare da una osservazione prolungata.

E tale decorso rapido nelle forme addominali è per Micheli, Satta I, Dalla Volta e Patrizi, Introzzi, frequente.

Visto quindi che la maggior parte delle forme acute ad essi si ricollegano, dobbiamo pensare che sia la lesione degli organi addominali ad imprimere tale decorso? In qualche caso ciò si potrebbe sostenere sulla base della lesione di organi (fegato, milza, intestino) così importanti per l'economia organica, vitale, ma contro tale concezione sta tutto il grande numero di casi cronici, che tali restano nonostante la compartecipazione degli organi addominali che è frequentissima e precisamente dell'80 % per la milza (Foà-Ferrata) e del 60 % per il fegato.

Esclusa quindi questa possibilità dobbiamo pensare alla eventualità che anche il linfogranuloma maligno possa comportarsi così come gli altri granulomi (tubercolare e luetico) e le linfoadenosi ora in forma acuta ed ora in forma cronica?

A questo modo di vedere potrebbe fino ad un certo punto essere favorevole l'esperimento quando lo si basi sul caso riferito dal Viola di un chirurgo, che operando una forma di tbc. torpida con germi di scarsa acido resistenza, si infettò contraendo un linfogranuloma ghiandolare. La inoculazione in cavia di frammenti di tale linfogranuloma lo riprodusse perfettamente, ma nei passaggi successivi l'affezione si virulentò al punto che le cavie non più decedevano per i granulomi, ma piuttosto per un quadro tipicamente settico. Ma tale esperimento è unico, ed isolato; e quando si confronti il quadro anatomo-clinico del linfogranuloma acuto e cronico con quello delle forme morbose succitate ben altri contrasti fisionomici si verificano. Se infatti la tubercolosi acuta possiede, sia che si presenti come tbc. essudativa che come tbc. miliare, segni clinici ed anatomici inequivocabili, che la differenziano dalla forma cronica produtiva, se ancora le forme luetiche setticemiche hanno la caratteristica di dimostrare l'insemensamento massivo ed ubiquitario dell'affezione ed infine le leucemie acute e croniche si differenziano tra loro talmente da fare ormai dai più considerare le prime come espressioni di una sepsi mentre per le seconde riarde la discussione fra la teoria iperplastica e quella neoplastica bantiana, nel caso del linfogranuloma nulla differenzia la forma acuta dalla cronica all'infuori della brevità del decorso: non una sua maggiore diffusione, che ricordi la tbc. miliare o la sepsi luetica, chè anzi sono le forme acute, per lo più le più circoscritte; non una fisionomia particolare del granuloma, che ricordi ad esempio la tbc. essudativa. Se infatti riprendiamo in considerazione i dati istologici ed anatomici, compresi quelli del mio caso, nessun autore nota caratteri speciali ed in linea di massima si riscontra un granuloma privo di fatti sclerotici avanzati, spesso con zone necrotiche, costituito con soli elementi produttivi o con assoluto predominio di questi e cioè di cellule istiocitarie, epitelioidi, di Sternberg, queste ultime più o meno abbondanti. Si deve ora considerare questo aspetto un tipo particolare di granuloma o solo una fase della evoluzione abituale dello stesso?

Da molti studiosi si risponderebbe favorevolmente alla prima parte della mia domanda e precisamente da coloro che, riportandosi allo Ziegler, oggi ammettono diverse forme di granuloma e cioè la plasmacellulare, la eosinofila, quella ad elementi di Sternberg, quella a tipo sinciziale, la neoplastiforme, al punto che da taluni (Gsell, Catel, Pisssarewa) si ammette non essere neppure necessaria la cellula di Sternberg alla diagnosi istologica di linfogranuloma, e, non essere, come Lubarsch afferma, il linfogranuloma una entità istopatologica, ma bensì una infermità che ha bisogno di tutto l'ausilio della clinica per la diagnosi. Ed allora dovremmo parlare di un granuloma acuto, riconoscibile in quella forma che Terplan e Mittelbach chiamano iperplastica e propria delle forme ad « evoluzione rapida » cui Abrik, Puente Duay, Ewing, Rof Carballo aderiscono descrivendola costituita da enorme iperplasia delle cellule del reticolo in stretta connessione con i fili reticolari, piene di granulazioni, con nuclei chiari, scarsi di cromatina e, fra le maglie, cellule di Sternberg rare, con rare plasmacellule e rari altri elementi essudativi.

Ma così dividendo e suddividendo il linfogranuloma maligno non si corre il rischio di riaprire sotto un nome diverso l'incerto ed amorfo capitolo delle « pseudoleucemie » abbattuto dal progresso dello studio e della scienza medica? Onde io penso non sia giunto, anche nella ignoranza della etiologia, il momento di scindere o di allargare il capitolo del linfogranuloma e sia più giusto mantenerlo nei limiti del suo decorso anatomico quale viene fissato da Favre e Croizat in tre stadi successivi: iniziale, di stato, cicatriziale, di cui il secondo scindibile in fase infiammatoria o essudativa (Dalla Volta e Patrizi) e in fase pseudoneoplastica o produttiva (Dalla Volta e Patrizi). E allora ne consegue che la maggior parte delle forme acute riferite dalla letteratura, compresa la mia, rientrano comodamente nel II stadio pseudoneoplastico o produttivo.

Senonchè questa considerazione rimette in giuoco la esistenza o meno di un linfogranuloma acuto e rende più che logica la domanda, con la quale ho voluto iniziare questo mio lavoro. Se infatti esiste un linfogranuloma acuto è proprio questo che dovrebbe farci conoscere la forma iniziale del linfogranuloma. Cosa che invece non è. Mai infatti si riscontra la prima fase del linfogranuloma maligno, sia essa una iperplasia linfoide (Fabian, Aubertin, Levy, Pappenheim, Umber, Colrat, Steinger, Micheli, Clark, Longcope, Kidd e Turnbull, Askanazy e Sabrazès) ovvero una iperplasia reticolare (Naegeli, Sternberg, Coronini, Favre e Croizat) o una iperplasia linfo-reticolare (Ménetrier-Düring) o un catarro desquamativo dei seni con afflusso di globuli rossi e bianchi (Hauck e Glanzmann) o dilatazione dei vasi, edema, infiltrazione neutrofila ed eosinofila con fenomeni distruttivi dei linfociti e iperplasia delle cellule del reticolo (Benda) o piccoli focolai di iperplasia linfocitaria con proliferazione del reticolo, dei follicoli linfatici e presenza di eosinofili (Fraenkel) o quelle lesioni iniziali aspecifiche, che non permettono di differenziare il linfogranuloma maligno dagli altri granulomi (Sternberg).

E che tale modo di vedere debba considerarsi il più giusto ce lo dice l'anatomia patologica dimostrandoci la particolare discordanza fra l'aspetto delle lesioni e la presumibile età di esse clinicamente valutata. È così che i gangli si presentano duri e piccoli e con fatti di evoluzione collagena al microscopio nei casi di Beitzke, di Hirschfeld e Isaac, di Brunner durato apparentemente solo 13 giorni e una fibrosi delle lesioni epatosplenogangliari del caso di Muller e Boles, fa pensare che la infermità durasse da un tempo maggiore dei 3 mesi di apparente durata clinica. Così nel caso di Dufourt la milza era enorme nonostante il decorso breve ed acuto, e in quello di Zamorani avrebbe raggiunto g. 1695 in soli due mesi e in quello di Margot Zeyen g. 400 in tre mesi e in quelli di Godrat e Baar, nonostante la tenera età dei p. rispettivamente di 5 e 4 anni, la milza avrebbe raggiunto g. 470 nel primo in tre mesi, e si sarebbe triplicata nelle sue dimensioni in 40 giorni nel secondo. Se a ciò aggiungiamo che il caso di Goia non presentò inizio brusco, nè febbre elevata o segni setticemici e fa pensare clinicamente all'ultima fase di una malattia cronica, se il mio caso presentò un decorso febbrile di poco più di trenta giorni dopo circa un anno di astenia e dimagramento e all'autopsia una milza di g. 500, se il caso di Rimbaud venuto a morte apparentemente in 9 giorni era astenico da mesi e portò al tavolo anatomico ben g. 2060 di fegato e g. 720 di milza, dobbiamo confessare che la possibilità di un linfogranuloma acuto diviene sempre meno probabile. Chè infatti questo morbo possa decorrere a lungo obsoleto è a tutti noto e ben lo dimostra

il caso di Herbert Hill, citato da Muller e Boles, che morì con una forma di linfogranulomatosi acuta insorta tre anni dopo l'asportazione di un ganglio linfogranulomatoso al collo: periodo trascorso in pieno benessere. Giustamente quindi lo Ziegler fin dal lontano 1911 si mostrava scettico sulla esistenza di tale forma nosografica, che consigliava di diagnosticare con la massima prudenza potendo trattarsi della fase acuta di una forma cronica o di una infezione secondaria rapidamente mortale perchè insorta in soggetto debole in quanto linfogranulomatoso. E questo è avvenuto come quando Akiba trovò catenelle streptococciche nelle necrosi linfogranulomatose di un caso a decorso apparentemente rapido.

In tali casi Jesler e Scheidegger, e Du Bois vedono nella lesione reticoloendoteliale indotta dalla infezione il fattore di minorata resistenza, che permette al linfogranuloma di poter assumere un decorso rapido: vero e proprio scompenso reticoloendoteliale che può essere indotto anche da altre cause, che cimentino tale apparato come la cura salvarsanica nel caso di Du Bois e l'iniezione di sostanza a scopo urografico nel caso di Jesler e Schneidegger. Lo stesso può dirsi per la cirrosi epatica, come causa debilitante, che si dimostra in causa nei casi di Zamorani, e di Loygue e per la sifilide forse in causa nel caso di Jeanselme e Marchal dimostrata da R. W. ora negative ed ora positive.

Comunque ciò non toglie che, in via ipotetica, il linfogranuloma maligno possa decorrere in maniera acuta, dacchè se ne ammette una etiologia infettiva, cui il « Gordon text » sembra dare la definitiva conferma anche se già infirmato nella sua specificità da Friedman e Elkeles, Van Rooyen, Paterni e Maroncelli, e nel suo significato di espressione infettiva.

Ma alla definizione di una forma acuta dovrà non mancare la conferma istologica dimostrante almeno un'abbondante componente essudativa mista alla iperplasia del reticolo (Terplan e Mittelbach Reimstorff, Feller, Sachs Wohliwill).

***

Ringrazio il prof. A. Sebastiani per avermi favorito i dati clinici e il prof. L. Ficacci per avermi permesso lo studio anatomico del caso suddescritto.

RIASSUNTO.

L'autore presenta un caso di linfogranuloma maligno, decorso apparentemente in 30 giorni, con quadro febbrile e settico, con segni clinici insufficienti per una giusta diagnosi, lo studia dal punto di vista anatomico e istologico, illustrandone le caratteristiche. Raccoglie i dati bibliografici sul linfogranuloma a decorso acuto, ne discute la esistenza, dimostrandosi scettico ad ammetterla.

BIBLIOGRAFIA.

HIRSCHFELD e ISAAC. *Ueber med. Krank. mit acutem Verlauf.* Med. Klin., 1907.
WEBER. *Acute cases of H. descase.* Boshol., Isosp. reports, 1907..
CLARCKE. *A case of acute Lymphadenoma.* Journ. of Path. Bact., 1908.
ZIEGLER. *Die Hodgkinsche Krankheit.* Jena, 1911.
MERTZ. *A propos de la gran. maligne.* Arch. med. expér., 1912.

FICACCI. *Sul morbo di Hodgkin.* Roma, 1913.
PEISER. *Zur Kasuistik acuten Linfog.* Med. Klinik, 1913.
ZAMBONI. *Rivista veneta scienze mediche.* 1913.
HOWELL. *Hodgkins desease.* Practitioner, 1917.
SATTA. *Granuloma addominale.* Haematologica, 1926.
SCHIFFNER. *Zur Kasuistik des Linfog.* Med. Klinik, 1921.
LOYGUE. *Lymphad. à évolution aiguë: granulome malin.* Presse méd., 1921.
MICHELI. *Granuloma addominale.* Minerva med., 1924, pag. 313.
SCHMAEGER. *Die typhoide Form der Linfog.* Klin. Wochen., 1922.
DUFOURT, BERNHEIM, DELORE. In Presse méd., 1922.
HESSEN. *Zur Klinik der akuten Linfog.* Klin. Wochen., 1923.
MARIN. *Zur Granuloma acuto.* Minerva med., 1924, pag. 313..
TRENTI. *Il granuloma maligno.* Roma, Pozzi, 1925.
BRUNNER. *Ein Fall von Linfog. mit stürmischen Verlauf.* Wien. Klin. Woch., 1925.
CASSOUTE, TRABUC, DIAZ. In Presse méd., 1925.
OMODEI-ZORINI. *Gran. addominale.* Haematologica, 1926.
SABRAZES. *Sur la linfog. maligne.* Compt. Rend. de la Soc. Biol., 1926.
JANSELME e MARCHAL. *Sur un cas de M. H. à evolution aiguë.* Ann. de Med., 1926.
MÜLLER e BOLES. *Linfog. abdomin.* Am. Journ., 1927.
TRAMONTANO. *Sulla granul. addominale.* Morgagni, 1928.
DALLA VOLTA e PATRIZI. *Linfogranuloma maligno.* Vallardi, 1929.
KRETZ.. *Zur Klin. akuten Linfogran.* Folia Haemat., 1930.
BAAR. *Akute linfogranulomatose.* Klin. Wochen., 1930.
ACHARD. *Maladies du sang.* Masson, 1931.
CHEVALIER e BERNARD. *La maladie de H.* Masson, 1932.
GOIA. *Contributo alla prognosi della linfog. maligna.* Presse méd., 1932.
OLMER J. *Sulle forme epatiche del m. Hodgkin.* Arch. med. gen. col., 1932.
MARGOT ZEYEN. *Linfog. sotto aspetto di setticemia.* Therapie der Gegenwast, 1923.
FITTIPALDI. *Le forme atipiche del g. maligno.* Haematolog., 1933.
CHISER e PETRUSCU. Sang. 1933.
USSEHLIO e OLIVETTI. *Sulla linfog. acuta.* Arch. Sc Med., 1933
RIMBAUD, ASELME, MARTIN, RAVOIRE, GUIBERT. Sang., 1934.
INTROZZI. *Linfogranuloma maligna.* In FERRATA, 1935.
OLMER D., MOSINGER, OIMER J., AUDIER. *Su un caso di linfogran. ad evoluz. epatica.* Sang. 1935.
GOIA. *Su un caso di linfog. acuta.* Sang., 1935.
ID. *Forme hépatique de lynphog.* Sang., 1935.
JEZLER, SCHEIDEGGER, AKUTER. *Verlauf d. Lymphog.* Schweiz. med. Woch., 1935.
LUBARSCH. *Zur Kenntnis der akuten Lymphog.* Zentralbl. f. allg. path. Anat., 1936.
GADRAT, IASSERRE, ROCHE. Sang., 1936.
DU BIOS. *Linfog. maligna acuta.* Sang., 1937..
POLI. *Sul linfog. a decorso acuto.* Atti memor. Soc. Lombarda di Medicina, 1939.
VAN ROOYEN C. E. Brit. med. Journ., 1933.
PATERNI e MARONCELLI. Policlinico, Sez. Pratica, 1935.
FRIEDMANN e ELKELES. Brit. Med. Journ., 1933.

Roma, 1940 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier. C. FRUGONI, dir. — A. POZZI, resp.

Volume XLVIII Roma, 1° Febbraio 1941 - XIX Num. 2

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

PREZZI D'ABBONAMENTO ANNUO AL «POLICLINICO» PER IL 1941

Singoli:	Italia	Estero	Cumulativi:	Italia	Estero
(1) Alla sola sezione pratica (settimanale)	L. 80 —	L. 125	(2) Alle due sezioni (pratica e medica) .	L. 125	L. 180
(1-*a*) Alla sola sezione medica (mensile) .	L. 60 —	L. 70	(3) Alle due sezioni (pratica e chirurgica)	L. 125	L. 180
(1-*b*) Alla sola sezione chirurgica (mensile)	L. 60 —	L. 70	(4) Alle tre sezioni (prat., med. e chir.)	L. 165	L. 220

Un numero separato della Sezione Medica o della Chirurgica L. 6; della Pratica L. 4,00

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Clinica Medica della R. Università di Roma

Direttore: Prof. Cesare Frugoni

Azione di estratti eterei testicolari sul S. R. I. e sugli organi emolinfopoietici.

Mario Torrioli
Aiuto e docente

Eligio Alleva
Medico interno

In un recente lavoro uno di noi (Torrioli) ha prospettato l'ipotesi che uno dei meccanismi fondamentali di regolazione del S.R.I. si dovesse ricercare nella assunzione diretta da parte del sistema stesso di goccioline lipidiche provenienti da organi diversi e cadute nel circolo per meccanismi vari, come ad esempio per fatti di citolisi.

Finora la parte sperimentale svolta concerneva esclusivamentente la milza, la cui frazione lipoidea iniettata in vena aveva dimostrato una netta azione stimolante sulla parte sia cellulare che reticolare del S.R.I.

Questa stimolazione si manifestava in modo differente nei diversi organi e se saggiata in animali normali (Torrioli e Pusic), oppure in presenza di stimoli irritativi o flogistici (Sorce, Torrioli e Robotti, Pirolli).

Il campo di studio andava evidentemente esteso.

Nelle esperienze con la milza la specificità d'azione era stata controllata solo con estratti di cervello e di midollo spinale, ma evidentemente prima

di escludere che i fatti osservati fossero veramente specifici, occorreva saggiare anche estratti di altri organi.

Infatti mentre gli estratti di sistema nervoso centrale avevano mostrato netta azione tossica, era sempre possibile ammettere che l'assunzione di lipoidi non tossici portassero a fatti aspecifici di stimolazione dell'ordine di quelli osservati.

Alcune esperienze infatti (Leides) sembrerebbero deporre per una azione stimolante ad opera per esempio di olio ed argento colloidale. Naturalmente qualora non si giunga al bloccaggio del sistema, concetto che tende d'altronde ad essere oggi abbandonato.

Inoltre e soprattutto era necessario vagliare con l'esperienza l'ipotesi che lipoidi provenienti da organi diversi provocassero risposte differenti da parte delle cellule istioidi.

Vari criteri ci hanno condotto a sciegliere il testicolo per iniziare questa seconda fase delle ricerche.

In primo luogo un criterio analogico di fisiologia, cioè che nel testicolo, come nella milza, i fenomeni autolitici sono di una entità notevole. È noto infatti che una gran parte di spermatogoni prima ancora di giungere a maturazione, come pure zoospermi invecchiati, vanno incontro a fenomeni di senescenza e di steatosi prima, quindi a citolisi. Le gocciole lipidiche così liberate vengono inglobate dalle cellule interstiziali di Leydig che da qualche A. sono incluse nel S.R.I. in base anche alla loro colorabilità vitale. Inoltre rapporti fra ghiandole sessuali e milza, sotto il punto di vista del metabolismo lipoideo, sono stati prospettati da Gavazzeni.

In secondo luogo una serie di lavori porta a ritenere che esistano stretti nessi fra testicolo ed organi emolinfopoietici. Secondo Goodall, la castrazione dà aumento del tessuto linfoide, iperplasia del tessuto emopoietico, accresciuta attività del midollo osseo, con abbondanza di megacariociti e notevoli modificazioni a carico della milza. Dionisi in giovani cani ha visto per asportazione dei testicoli, iperplasia del midollo osseo e delle linfoghiandole. In conigli e cani castrati egli riscontrava che la milza aumentava di volume, sì da far ammettere una correlazione fra testicolo ed apparato linfatico: tali ipertrofie erano attribuite dall'A. ad una soppressione di stimoli contenuti nell'apparato sessuale dei giovani animali regolatori di tali organi. Marassini rilevò anche un aumento notevole di volume della milza negli animali castrati; però attribuì questo fatto ad una stimolazione dell'ipofisi.

I rapporti fra ghiandole sessuali e timo sono noti; il timo è influenzato negativamente, nel senso dell'involuzione, quando compare la maturità sessuale (Matti, Paton, Goodall); inversamente il timo esercita una funzione antagonista rispetto alle gonadi.

Altri AA. studiarono i rapporti fra testicolo e sangue periferico. Blacher osservò che dopo castrazione globuli rossi ed emoglobina diminuiscono nel gallo, mentre leggermente aumentano nella femmina: il trapianto di gonade eterosessuale fa variare tali valori in modo da corrispondere a quelli propri del sesso del donatore. Ricerche iniziate da Truffi e continuate ed ampliate da Molteni mostrarono che nei conigli la castrazione, almeno nei maschi, ha tendenza a far scomparire le differenze esistenti fra i due sessi nella costituzione morfologica del sangue e che il trapianto delle gonadi ete-

rosessuali dopo la castrazione tende nei due sessi a far acquistare al sangue la costituzione morfologica propria dell'altro sesso. Ferrari confermò tali conclusioni e spiegò tale azione con l'intermediario della milza; trovò anch'egli negli animali castrati eosinofilia che era stata già osservata da Denecke e Josam. Businco infine ha studiato la crasi sanguigna dopo castrazione e dopo splenectomia, facendo poi seguire, in senso crociato, un trattamento con estratti splenici e testicolari.

In ultimo ci ha soprattutto indotto a scegliere il testicolo per le nostre esperienze il considerevole numero di lavori sperimentali che depongono per una influenza di questo organo sul processo di cicatrizzazione. Aievoli nel 1890 per primo sperimentò l'applicazione di tagli sottilissimi di parenchima testicolare su piaghe lavate con sola soluzione fisiologica ottenendo costantemente riparazioni rapide di perdite di sostanza torpide.

Voronoff e Bostwich nel 1918 istituirono le prime ricerche sperimentali su ferite artificialmente prodotte in animali: fra i vari organi applicati sulle ferite, il testicolo mostrò più d'ogni altro di avere azione stimolante la cicatrizzazione.

Bologna nel 1923 applicava con lo stesso intendimento estratto testicolare su ferite sia in animali che nell'uomo; i risultati anche qui furono nettamente positivi.

Dopo queste esperienze, numerose altre si susseguirono, tendenti a mettere in evidenza l'azione degli estratti totali o degli innesti di testicolo su soluzioni di continuo sperimentali o meno.

Belloni e Piccoli nel 1924 usarono estratti per via ipodermica; Del Torto fece innesti omo ed eteroplastici ed applicazioni locali di polpa; Dal Collo nel 1926 incrociò l'azione dell'estratto testicolare su femmine e dell'estratto d'ovaio su maschi ottenendo azioni eguali che egli attribuì all'analogia embrionaria delle due ghiandole.

Merlini nel 1927 studiò il comportamento del processo di cicatrizzazione delle ferite in seguito a modificazioni del complesso endocrino attuate con ectomie parziali e totali e con innesti di ghiandole sessuali e di tiroide.

Pozzuoli nel 1927 usò l'Orchitasi, localmente e per via ipodermica, notando effetti spiccati in lesioni sia cutanee che profonde nell'uomo.

Mummoli nel 1927 e Giuffrida nel 1928 riscontrarono anch'essi, clinicamente l'azione cicatrizzante del testicolo.

Ceccarelli nel 1929 concludeva che l'estratto glicerico del testicolo ha una evidente influenza acceleratrice sulla cicatrizzazione; tale influenza è meno forte se si blocca il reticolo endotelio con inchiostro di China. Nagell e Langhans nello stesso anno applicarono fette di testicolo ed estratti testicolari su ulcere da varici.

Marino nel 1931 volle indagare se l'effetto stimolante dell'applicazione non fosse dovuto al trefone che sarebbe secreto dalle cellule del Sertoli, principio termolabile diverso dall'ormone testicolare. Egli applicò sezioni di testicolo, diversamente trattate al calore, su ferite sperimentali in cani. Concluse che l'animale che avrebbe dovuto risentire maggiormente l'azione del trefone sarebbe guarito prima. L'esperienza però si presta a critica data l'esiguità degli animali trattati.

Bartoli e Pazzaghi nel 1931 cercarono di influenzare con estratto testi-

colare la rigenerazione delle fibre muscolari. Ma i risultati furono negativi perchè i monconi della superficie di sezione si riunirono con diaframma di connettivo cicatrizzabile.

Gussio e Gibilisco nel 1931 ripresero l'esperienza del Marino cercando di risolvere se il testicolo eterogeneo ed i suoi derivati potessero determinare localmente effetti eguali a quelli ottenuti dal Marino con l'omogeneo e se quest'ultimo potesse avere azione generale. Gli AA. conclusero che mentre il testicolo omogeneo normalmente applicato localmente su ferite di cane o cavie accelera il processo di cicatrizzazione, il testicolo eterogeneo normale dà rallentamento che si riduce però se si eleva il materiale a 65° C. Per via generale tanto il testicolo omogeneo normale o elevato a 65° C. quanto gli estratti riescono indifferenti sul processo di cicatrizzazione.

Gli AA. pensarono che la benefica influenza del testicolo omogeneo sia dovuta al trefone, e che la influenza negativa del testicolo eterogeneo locale naturale e a 65° C. sia dovuta alla funzione inibitrice dell'eterogeneo.

Rho nel 1931 insistette sull'opportunità di provare gli estratti testicolari nella cura topica delle svariate forme di piaghe e di ulcere topicali.

Gianni e Morlotti nel 1939 hanno trattato ferite sperimentali superficiali di cavie con estratto testicolare totale e con propionato di testosterone. I due preparati e specialmene quello sintetico abbreviano la guarigione delle ferite negli animali vecchi, nei quali la cicatrizzazione è normalmente lenta, senza determinare variazione nel quadro normale della cicatrizzazione.

Nello stesso anno Mazzucco e Bassan usando l'ormone sintetico (Perandren) localmente in 20 pazienti hanno avuto dei successi in ulcerazioni cutanee torpide, e così Horvath che sperimentò il trattamento ormonico in 42 donne sofferenti di ulcera crurale ed eczema con grande vantaggio in 38 delle pazienti.

Tutti questi lavori dimostrano con concordanza si può dire quasi totale l'azione favorente che il testicolo esplica sul processo di cicatrizzazione.

Ora se si pensa che il processo di cicatrizzazione va fondamentalmente ricercato nella pronta capacità citoevolutiva dell'emoistioblasto verso il fibroblasto, presupposto necessario a quella che comunemente si dice una buona granulazione, risulta ovvio ritenere che nel testicolo si debbano ricercare principi attivi almeno sulla frazione cellulare del S.R.I.

La tecnica impiegata per la preparazione degli estratti, fu la seguente:

I. Preparazione dell'estratto etereo totale testicolare:

1) la polpa freschissima di testicolo di vitello vien staccata dalla albuginea e finemente tritata;

2) una aliquota pesata viene immersa in 2 parti d'alcool a 90° bollente e lasciatavi ancora bollire per 10' mescolando continuamente;

3) essiccamento completo a corrente d'aria calda;

4) estrazione in etere con apparecchio a ricaduta;

5) emulsionamento in soluzione fisiologica (vedi nota);

6) infialamento e controllo della sterilità.

L'equivalente fra organo fresco ed emulsione è circa di 1 : 1.

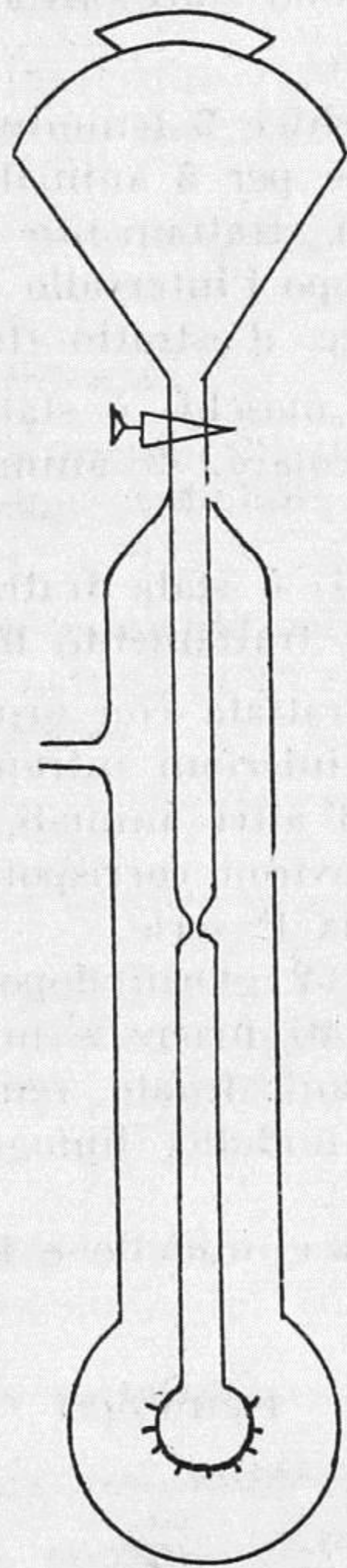
II e III. PREPARAZIONE DELLE FRAZIONI ACETONICOSOLUBILE ED ACETONICOINSOLUBILE DELL'ESTRATTO ETEREO:

1, 2, 3 e 4) come sopra.

Giunti all'estratto etereo, si porta a secco, facendolo stratificare sulle pareti di un pallone. Quindi si lava ripetutamente con acetone che poi viene filtrato.

La frazione acetonico-insolubile resta aderente al recipiente e sulla carta da filtro, separandosi così dalla frazione solubile in acetone.

Le due frazioni separatamente sono riportate a secco svaporando l'acetone e poi ridisciolte in etere.

NOTA. Per ottenere una emulsione perfetta si è dimostrato assai utile l'apparecchio ideato da Torrioli e che consiste in un imbuto separatore al cui tubo di deflusso è stato praticato, ad una certa altezza, un restringimento ed, alla sua estremità inferiore, una piccola dilatazione sferica cribrata. Questo tubo è circondato da un manicotto di vetro che verso l'alto viene a saldarsi ad esso poco sotto il rubinetto, mentre verso il basso si chiude ad ampolla; nella metà superiore del manicotto esiste un beccuccio laterale.

Per il funzionamento si riempie l'ampolla con soluzione fisiologica (cui si aggiunge laurocolato di sodio nella proporzione del 0,5-1 ‰) e la si tiene immersa in bagno maria, senza oltrepassare i 50°. Al beccuccio laterale s'innesta il tubo di una pompa ad acqua che dia almeno una depressione di 5-600 mm.

Si versa la soluzione eterea nell'imbuto aprendo il rubinetto di quel tanto che basti a far correre un velo liquido lungo le pareti del tubo: l'etere, giungendo nell'ampolla, evapora bruscamente aspirato dalla pompa e lascia il soluto nell'acqua sotto forma di emulsione finissima, stabile anche per anni.

Si versa soluzione eterea finchè non compaiono i primi fiocchetti di precipitazione.

A questo punto il procelimento ridiventa uguale a quello per l'estratto totale (tempi 5 e 6).

L'equivalenza estratti: organo fresco è per la frazione acetonico-insolubile leggermente superiore all'unità; per l'altra frazione l'equivalenza è difficile a stabilire data la poca emulsionabilità dei grassi neutri formanti prevalentemente tale frazione.

IV. Preparazione dell'emulsione di propionato di testosterone (testoviron):

Sciolto il contenuto delle fiale in etere, lo si emulsiona come sopra.

Le proporzioni sono state fatte in modo che ogni fiala d'emulsione contenesse una quantità d'ormone 20 volte superiore a quello delle emulsioni d'organo.

Esperienze

È stato messo in esperimento un lotto di 20 conigli della stessa razza, età (8 mesi) e taglia (circa 2 Kgr.) e tenuti in condizioni di vita identiche.

A seconda gli estratti con cui sono stati trattati, gli animali si possono dividere in 4 serie:

La 1ª serie di 8 conigli (6 maschi e 2 femmine) è stata trattata con estratto etereo totale di testicolo; le dosi sono state per 5 animali di 20 iniezioni di 5 cc. di estratto per via endovenosa a giorni alterni (trattamento blando); per gli altri 3 questo trattamento blando si è fatto seguire, dopo l'intervallo d'una settimana, da altre 20 iniezioni endovenose a giorni alterni di 10 cc. d'estratto (trattamento intenso).

La 2ª serie di 4 conigli (tutti maschi) è stata trattata con la frazione acetonico-insolubile dell'estratto etereo testicolare; 2 animali con trattamento blando, 2 con intenso.

La 3ª serie di 2 conigli (maschi) è stata trattata con la frazione acetonico-solubile dell'estratto etereo testicolare; 1 con trattamento blando, 1 con intenso.

La 4ª serie di conigli è stata trattata con ormone sessuale maschile sintetico (Testoviron); 3 animali maschi con 20 iniezioni intramuscolari di 25 mmgr. di propionato di testosterone ogni terzo giorno; 3 altri animali maschi con 20 iniezioni endovenose di 10 cc. di una emulsione di Testoviron corrispondente a 20 volte il contenuto ormonico delle fiale da 10 cc. usate per la 1ª serie.

Gli animali vennero sacrificati 3-2 giorni dopo la fine del trattamento.

In ogni autopsia furono esaminati macro e microscopicamente (ematossilina-eosina, Mallory, Bielschowsky i seguenti organi: fegato, rene, surrene, cuore, aorta toracica, ipofisi, testicolo, tiroide, milza, timo, midollo, linfoghiandole. Nei protocolli verranno segnalati solo i dati positivi.

Per i quadri istologici della milza, midollo e linfoghiandole, verrà fatta trattazione unitaria alla fine dei protocolli.

Protocolli

I. Serie (estratto etereo totale):

A) *Gruppo con trattamento blando*:

Coniglio n. 1: maschio, condizioni generali ottime, aumento sul peso iniziale di gr. 300; fegato, lievemente ingrossato; forte accentuazione del contorno perilobulare; surrene lievemente ingrossato non apparenti alterazioni; aorta, depositi sottointimali; ipofisi normale, molte cellule acidofile; testicolo molto ingrossato (gr. 8,8), istologicamente normale.

Coniglio n. 2: maschio, lieve aumento sul peso iniziale; fegato lievemente ingrossato; accentuazione del contorno perilobulare per infiltrazione connettivale; testicolo, volume normale, abbondante interstiziale; milza ingrandita.

Coniglio n. 3: maschio; peso invariato; fegato ingrossato, infiltrazione connettivale perilobulare; testicolo impicciolito; tiroide ingrandita; milza idem; midollo pallido.

Coniglio n. 4: maschio; aumento sul peso iniziale di gr. 200; fegato ingrandito, alterazioni parenchimali da coccidiosi; rene notevolmente ingrossato e congesto, nessuna alterazione parenchimatosa; testicolo lievemente ingrossato, interstiziale abbondantissima; tiroide a follicoli piccoli.

Coniglio n. 5: femmina; lieve aumento sul peso iniziale; fegato e surreni ingrossati, microscopicamente normali; ipofisi, milza un po' ingrandite.

B) *Gruppo con trattamento intenso*:

Coniglio n. 6: maschio; lieve aumento del peso; fegato degenerazione cellulare; aorta deposizioni sottointimali.

Coniglio n. 7: femmina; aumento di gr. 200 sul peso iniziale; fegato, accentuazione dei lobuli; surrene ingrossato; aorta, deposizioni sottointimali; ovaio, normale all'aspetto, leggera fibrosi, pur essendo funzionante; milza, nettamente ingrossata.

Coniglio n. 8: morto durante l'esperimento per cause indipendenti dal trattamento.

II. Serie (frazione acetonico-insolubile).

A) *Gruppo con trattamento blando*:

Coniglio n. 9: maschio; peso invariato; fegato ingrossato alterazioni da coccidiosi; testicolo, impicciolito, istologicamente normale; tiroide, grandezza normale, follicoli piccoli, sovracarichi di colloide.

Coniglio n. 10: maschio; peso invariato; fegato, lieve accentuazione contorno perilobulare.

B) *Gruppo con trattamento intenso*:

Coniglio n. 11: maschio; lieve aumento sul peso iniziale; fegato, accentuazione contorno perilobulare; rene, degenerazione tubulare; testicolo, linea seminale quasi inesistente.

Coniglio n. 12: maschio; lieve aumento sul peso iniziale; fegato, accentuazione connettivo perilobulare; rene, lieve nefrosi al 2° stadio; testicolo, linea seminale scarsissima, fibrosi notevole, interstiziale scarsa.

III Serie (frazione acetonico-solubile)

A) *Trattamento blando*:

Coniglio n. 13: maschio, aumento sul peso iniziale di gr. 300; fegato, d'aspetto normale, steatosi saginativa notevole; testicolo ingrossato, istologicamente normale, spermatogenesi attiva.

B) *Trattamento intenso*:

Coniglio n. 14: maschio; aumento del peso di gr. 300; fegato, accentuato disegno lobulare, cellule epatiche fortemente vacuolizzate; surreni, ingranditi, midollare congesta.

IV Serie (ormone sessuale maschile sintetico)

A) *Trattamento intramuscolare con testoviron*:

Coniglio n. 15: maschio; lieve aumento del peso; rene congesto; testicolo ingrossato, in piena attività.

Coniglio n. 16: maschio; lieve aumento del peso; testicolo, come sopra.

Coniglio n. 17: maschio; aumento sul peso iniziale di gr. 200; testicolo grosso, alcuni tubuli in attiva spermatogenesi, altri spogli.

B) *Trattamento endovenoso di emulsione di testoviron*:

Coniglio n. 18: maschio; peso stazionario; fegato, numersi noduli di coccidiosi; timo ingrossato.

Coniglio n. 19: maschio; lieve aumento sul peso iniziale; milza un po' ingrandita.

Coniglio n. 20: maschio; lieve aumento del peso; milza un po' ingrandita; midollo pallido; testicolo, grandezza normale, scarsissime cellule della linea seminale.

REPERTO ISTOLOGICO DEGLI ORGANI EMOLINFOPOIETICI (MILZA, MIDOLLO, LINFOGHIANDOLE):

Milza. — Il più alto grado delle manifestazioni notate nella milza, si ebbero nella serie trattata con la frazione acetonico-insolubile, specie ad alte dosi.

In ciò deve avere una grande importanza oltre la dose usata, anche la durata del trattamento, poichè logicamente fatti che influenzano profondamente l'attività citoevolutiva hanno bisogno d'un tempo abbastanza lungo per manifestarsi completamente.

Nella sua massima estrinsecazione (es.: conigli 10 e 12) il quadro offerto dalla milza è il seguente (microfotografia 1):

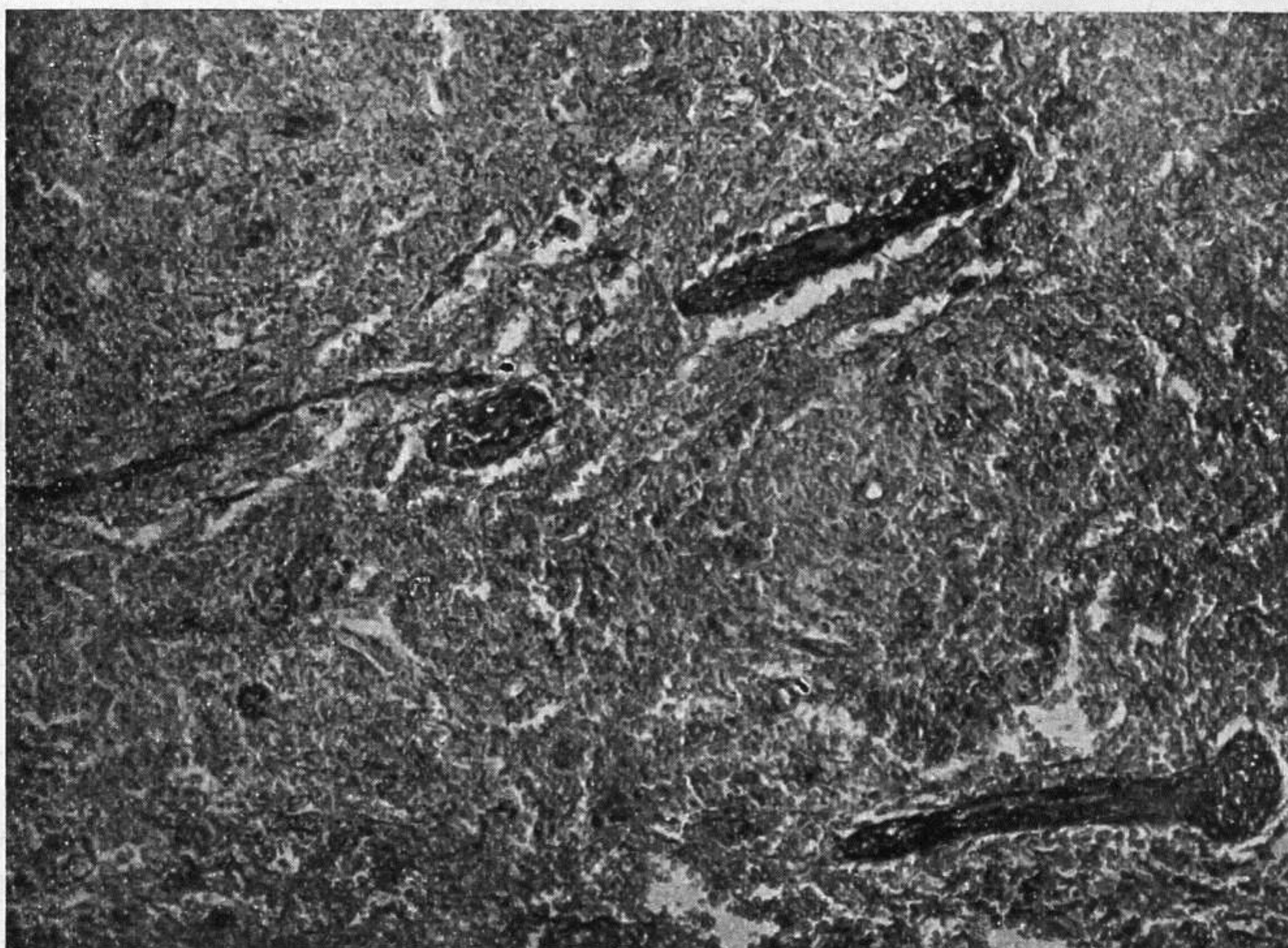



FIG. 1.

i follicoli normali d'aspetto, sono rimpiccioliti e strozzati dalla sclerosi notevolissima della polpa che li circonda;

la polpa stessa presenta i cordoni di Billroth molto assottigliati, con conseguente ectasia dei seni venosi che si dimostrano sempre sovracarichi di sangue.

La natura e la compagine della polpa sono profondamente alterate.

Il reticolo presenta in molti punti i segni di una tendenza alla sclerosi prima, alla connettivazione poi (Mallory, Bielschowsky).

Le cellule che in corrispondenza delle zone di collageneizzazione assumono decisamente aspetto fibroblastico, presentano anche particolari distribuzioni in seno al tessuto: in alcuni punti, formazioni pluristratificate, concentriche a cipolla ed altre formazioni sinciziali a nuclei ancora ben distinti

che in un caso (coniglio 1) raggiunsero entità tale da mentire una forma megacariocitica. Tutta l'impalcatura fibrosa della milza (capsula e trabecole) presenta un notevolissimo aumento.

Questo essendo il quadro estremo, è naturale che esistano tutti i gradi intermedi; all'altro lato della scala si trovano le milze trattate con la frazione acetonico-solubile e con l'ormone sintetico, che si possono considerare, nei caratteri essenziali, milze normali.

Vicinissime a queste sono le milze delle due femmine incluse nel lotto in esperimento con frazione lipoidea. Qui le colorazioni specifiche del reticolo mettono soltanto in evidenza una scarsa iperplasia diffusa che può anche rientrare nei limiti della normalità.

Tutti i gradi intermedi sono dati dai conigli trattati sia con estratto totale che con le dosi deboli della frazione acetonico-insolubile.

Da notare, come del resto appare logico presupporre, che pur nelle stesse condizioni di tempo e di dosi le variazioni individuali sono notevoli.

Notevole anche che, ponendo le singole milze in una scala progressiva di modificazioni, sembra di poter ammettere che la fase descritta come grado stremo sia preceduta da una fase d'iperplasia abbastanza notevole di tutta la polpa bianca della milza soprattutto evidente nei follicoli.

Linfoghiandole. — Le modificazioni osservate nelle linfoghiandole sono perfettamente riportabili a quelle descritte per la milza. Anche qui negati-

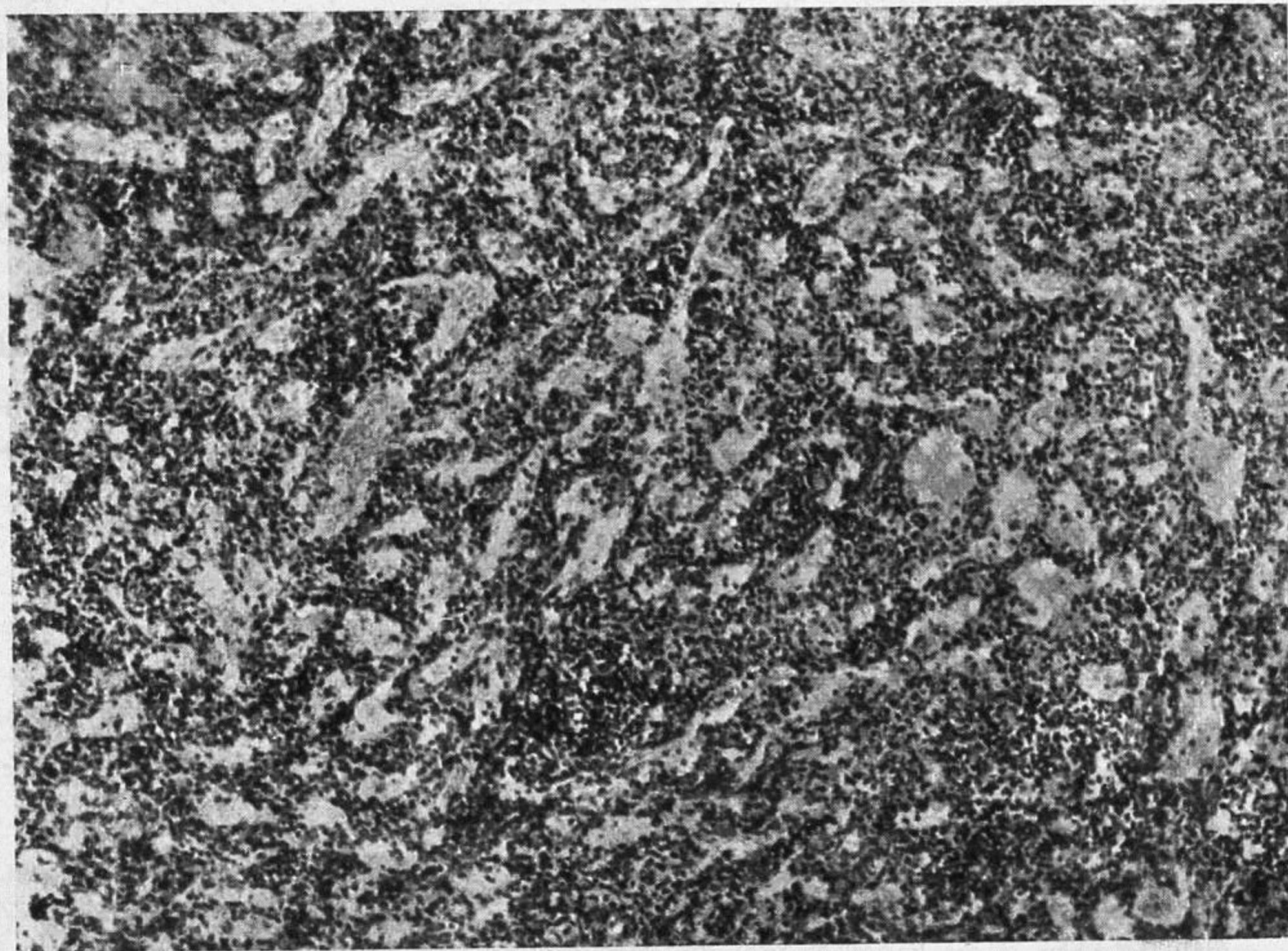



Fig. 2.

vità di reperto per la frazione acetonico-solubile e per l'ormone sintetico, reperto scarsissimo nelle femmine, reperto progressivamente più evidente con lo aumentare della dose di frazione attiva e del tempo di somministrazione.

Il quadro più netto, corrispondente ai conigli 10 e 12, si può riassumere come segue (microfotografia 2):

i follicoli linfatici sono normali e forse un po' ingranditi; tutta la

parte reticolare interposta fra i cordoni linfatici presenta una estrema povertà di cellule, una trama lassissima di reticolo povero di fibrille.

Le singole fibrille si presentano però notevolmente inspessite, riunite a fascio e per alcune di esse sorge il sospetto, con la colorazione specifica, di uno stato iniziale di collageneizzazione. Sospetto avvalorato dall'aspetto delle cellule che si rinvengono nei punti nodali e che si mostrano affusate, bipolari, a nuclei con cromatina notevolmente addensata, con caratteri che ricordano molto in una parola il fibroblasto.

Tali alterazioni sono facilmente rinvenibili anche nel seno marginale che in alcuni punti n'è frequentemente interessato.

Anche qui la fase sclerotica sopra descritta è preceduta da una fase d'iperplasia del tessuto linfatico.

A dosi, infatti, piccole non è infrequente trovare linfoghiandole ancora a grandi linee normali, che presentano però follicoli di grandezza notevole.

Midollo osseo. — Per quel che riguarda il midollo osseo si devono premettere alcune considerazioni: mentre fra milza e linfoghiandole si è notato un deciso parallelismo fra le modificazioni dei due organi, il midollo osseo pur obbedendo entro determinati limiti ai principi sopra enunciati di tempo e di dose, mantiene una certa individualità nel senso di rispondere più o meno indipendentemente dalle risposte maggiori o minori del reticolo splenico o linfogangliare (esempio coniglio 1: alterazioni spleniche notevoli, mentre quelle midollari sono scarse).

Per rendere maggiormente evidente questo fatto si riportano qui sotto i risultati specificando con un numero maggiore o minore di + i gradi di alterazione riscontrati da un canto nel midollo e dall'altro nella milza e linfoghiandole: (sono esclusi i gruppi di conigli che non hanno presentato modificazioni in tali organi):

Coniglio	Midollo	Milza-linfogh.
n. 1	+	+++
n. 2	++	++
n. 3	+++	+
n. 4	+	+
n. 6	+++	+
n. 9	+++	++++
n. 10	+++	++++
n. 11	++	+++
n. 12	++++	+++

Il quadro del midollo osseo corrispondente a quello che si è schematizzato con la segnalazione + + + + può essere riassunta come segue (vedi microfotografie 3 e 4):

Povertà di cellule mieloidi, espressione sicura di arresto della funzione emopoietica, soprattutto ammissibile in base alla composizione citologica del midollo stesso che appare formato quasi esclusivamente da cellule in avanzato stadio di maturazione.

Questa povertà di cellule mieloidi si accompagna ad una scarsezza talora estrema di megacariociti.

Le scarsissime cellule mieloidi sono distribuite entro un reticolo a maglie

molto grossolane e poverissime di fibrille. Queste però sono ingrossate e tendenti a giustapporsi a fascetti paralleli.

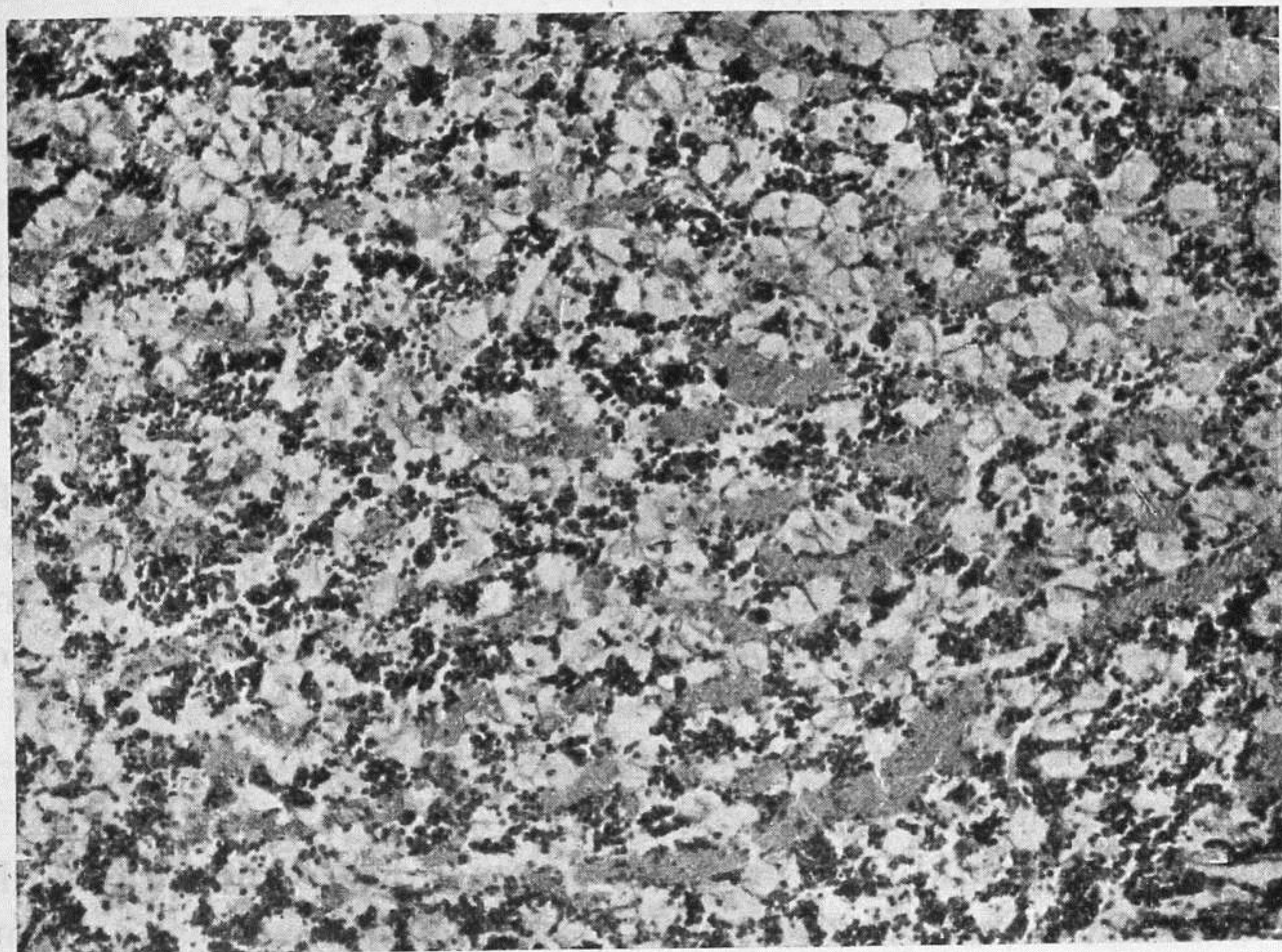



FIG. 3.

Le cellule del reticolo presentano un aspetto identico a quello descritto per le cellule del reticolo linfogangliare che qui non si ripete per brevità.

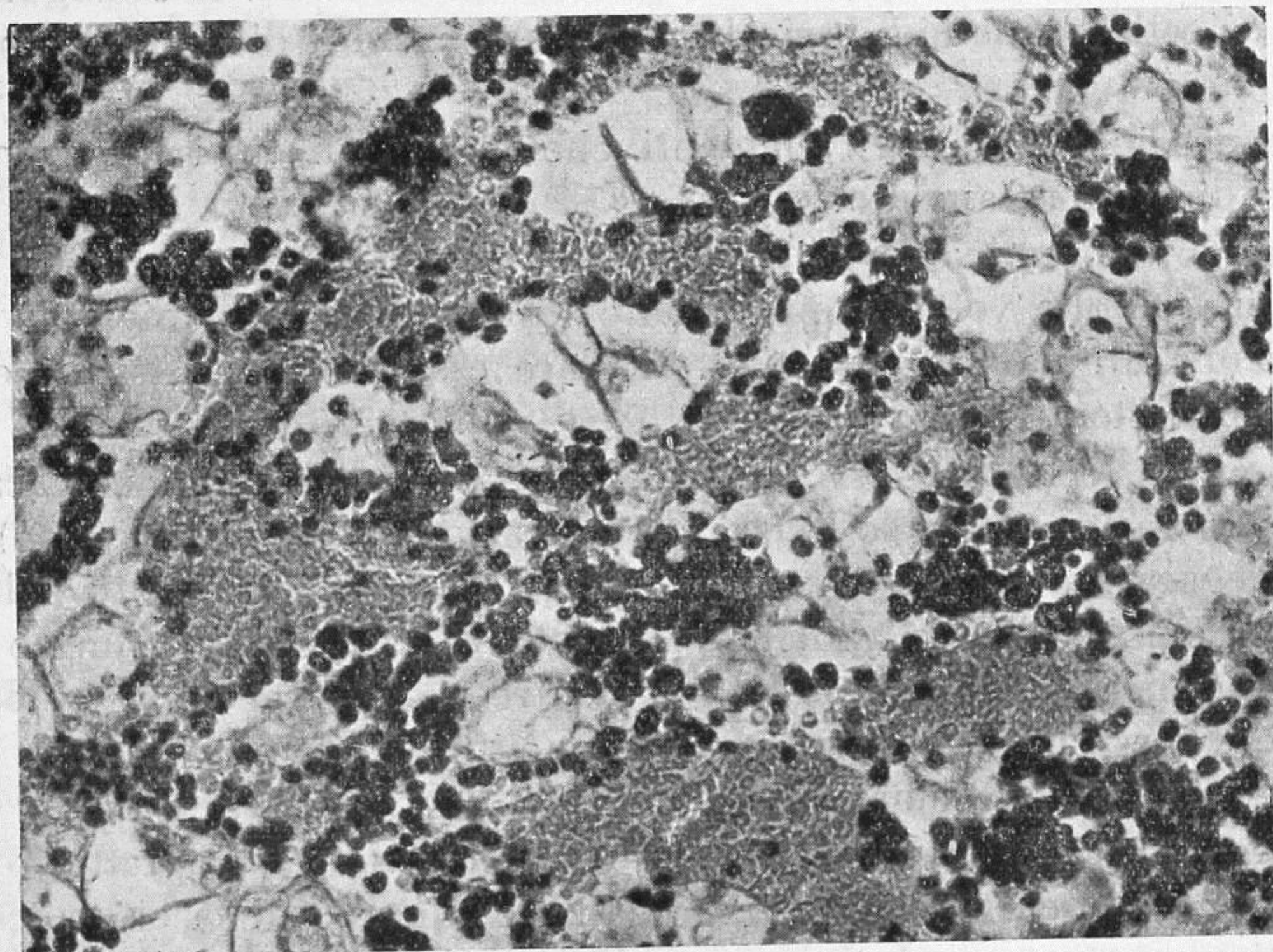



FIG. 4.

Da notare come in alcuni punti (endostio, prossimità di vasi, ecc.) si possono vedere estesi campi in cui la collageneizzazione risulta evidente alle colorazioni specifiche.

Infine in alcuni midolli (conigli 9, 10, 11) accanto alle lesioni sopradescritte si trova una intensissima iperemia per la dilatazione notevole dei seni sanguigni (vedi microfotografie 3 e 4).

OSSERVAZIONI.

Per ricercare un filo conduttore che ricolleghi i fatti sopradescritti è necessario tornare al concetto che ha suggerito questa serie di esperienze e cioè alla regolazione citoevolutiva dell'emmoistioblasto.

Solo partendo da questo principio è possibile ricollegare i fatti di sclerosi del S.R.I. in organi diversi, milza, linfoghandole e midollo.

E chiaro che in ogni organo i fatti di sclerosi assumono un aspetto specifico ben definito ed è anche facile spiegare perchè nella milza e nelle linfoghiandole i fenomeni siano rigorosamente paralleli, mentre nel midollo si abbia invece una risposta quantitativamente indipendente almeno entro certi limiti, sebbene qualitativamente sullo stesso piano.

Infatti numerosi altri fattori, come si è notato, entrano in giuoco ad influenzare queste manifestazioni.

Resta però anche qui il fenomeno di una deviazione totale dell'emoistioblasto da ogni indirizzo citoevolutivo midollare ed infatti si può giungere, come si è visto, ad uno stato di aplasia vera, ben differente da quello già notato da Torrioli e Pusic con gli estratti splenici.

Con estratti testicolari infatti ci si trova di fronte a midolli estremamente poveri di cellule in cui la serie mieloide non è rappresentata che da cellule vicino alla maturazione, mentre con gli estratti di milza si ottengono midolli poveri di cellule mieloidi e ricche di cellule istioidi di aspetto monocitoide macrofagico.

I megacariociti sono gli elementi che meglio di tutti illustrano questa differenza di comportamento.

Nei midolli pseudoaplastici da estratti splenici, i megacariociti sono numerosissimi e molte volte rappresentano l'unico elemento mieloide sopravissuto. Nei midolli da trattamento testicolare essi sono scarsissimi e talvolta pressochè inesistenti.

Se, come è lecito fare, si ammette la derivazione diretta megacariocitica dall'emoistioblasto attraverso la fase prepolicariocitica (Di Guglielmo) è chiaro come la megacariopoiesi venga rispettata dall'azione degli estratti splenici che stimolano l'emoistioblasto abolendo soltanto l'evoluzione di questo verso le prime forme mieloidi (emocitoblasto), mentre la megacariopoiesi stessa viene depressa dagli estratti testicolari che tolgono all'emoistioblasto ogni indirizzo verso la trasformazione ematica.

Per le altre serie i fenomeni non sono così netti e soprattutto così costanti. Ciò è facilmente spiegabile se si tien conto che nella citopoiesi midollare i fatti puramente evolutivi sono affiancati da quelli moltiplicativi delle forme già evolute che da sole possono mantener viva l'emopoiesi, anche dopo soppresse le primissime fasi evolutive.

Ci si deve allora domandare quale sia l'indirizzo citoevolutivo impresso dagli estratti di testicolo all'emoistioblasto.

Si può credere che la risposta sia evidentemente implicita in tutti i fatti più sopra descritti.

In tutti e tre gli organi presi in più attenta considerazione si è descritto costantemente un reticolo povero di fibrille, a maglie larghe, però a fibrille spesse, tendenti a riunirsi a fascetti, che in alcuni punti prendono aspetti caratteristicamente festonati; si sono descritte tanto nella milza come nelle linfoghiandole e nel midollo, cellule nodali sottili, affusate, bipolari, con nucleo al centro del fuso, a rete cromatinica addensata.

Una sola interpretazione si può credere possa dar ragione di questi fatti: l'ammettere cioè che l'estratto di lipoidi testicolari preparato e somministrato in modo da essere direttamente assunto dalle cellule del S.R.I. imprima ad esse un deciso indirizzo citoevolutivo fibroblastico.

Questo speciale indirizzo nella milza e linfoghiandole si manifesta con un impoverimento del reticolo ed una sclerosi pulpare che può raggiungere gradi estremi.

Nel midollo osseo invece si manifesta sotto forma della perdita della potenzialità evolutiva ematica, con una tendenza alla connettivazione in punti in cui questa è facilitata da particolari condizioni.

Un'altra considerazione va fatta: sperimentando animali normali è logico ammettere che gran parte di tale tendenza evolutiva resti allo stato potenziale, anche usando dosi relativamente enormi.

È facile pensare che una perfetta messa in evidenza si potrà avere soltanto studiando la risposta del reticolo a stimoli asettici o flogistici in animali sotto trattamento sia testicolare, sia splenico.

Tutto un gruppo di esperimenti (*) è stato impostato per dimostrare questa che per ora non è altro che una suggestiva ipotesi di lavoro.

Un'ultima considerazione a proposito della tolleranza degli estratti: l'unico segno di sofferenza dei parenchimi (se si vogliono escludere alcune lesioni delle cellule epatiche che per nostra esperienza sono di scarso significato soprattutto in conigli) è stato riscontrato a carico dei tubuli renali dove, sotto le dosi più alte si sono notati modici segni di nefrosi. Fatti veramente modesti se si tien conto delle dosi che si possono dire enormi (es.: conigli 11 e 12: 300 cc. di estratto per via endovenosa in 3 mesi).

Quanto alla natura del principio attivo, il fatto che la frazione acetonico-solubile sia inattiva, ed invece si mostri attiva la frazione acetonico-insolubile, dice solo che il principio attivo, com'era facilmente prevedibile, va ricercato nella frazione lipoidea del grande gruppo dei lipidi, cosa del resto che si arguiva essendo la frazione acetonico-solubile costituita in gran parte da grassi neutri e da colesterina.

Nei nostri estratti passa certamente l'ormone sessuale maschile ch'è solubile in etere. La serie di controlli con trattamento con ormone sintetico, data la proporzione tra minimissima parte dell'ormone contenuto nell'estratto etereo e le dosi relativamente alte di Testoviron da noi adoperate con esito quasi completamente negativo (sia usando la via intramuscolare che la endo-

(*) Di questi lavori alcuni (Torrioli e Robotti) sono già usciti mentre il presente era in via di pubblicazione.

venosa), fanno credere che l'ormone sessuale maschile sia estraneo al determinismo dei fatti suddescritti.

Per ora ci si può credere autorizzati a formulare le seguenti conclusioni:

1) gli estratti testicolari eterei e specialmente la frazione acetonico-insolubile di essi, qualora si iniettino endovena in conigli normali, esercitano una netta azione diffusa a tutto il S.R.I.; a questa azione sembra essere completamente estraneo l'ormone sessuale maschile;

2) tal azione consistente in un indirizzo citoevolutivo fibroblastico si svolge nell'animale normale in modo abbastanza netto ed è più evidente in presenza di stimoli flogistici od irritativi;

3) mentre un tal fatto sul parenchima degli organi linfoidi conduce ad una sclerosi atrofica, nel midollo osseo si rivela sotto forma di una perdita completa della potenzialità evolutiva ematica dell'emoistioblasto, con conseguente aplasia vera spiccata di tutto il midollo;

4) sembra da queste prime esperienze, di poter scorgere una specificità di sesso nel senso che la risposta nelle femmine è stata scarsissima o nulla.

RIASSUNTO

Nel quadro di una serie di lavori diretti a studiare l'azione specifica dei lifoidi di vari organi S.R.I., i risultati ottenuti con lifoidi testicolari sono stati, nei maschi, una modica iperplasia diffusa di tutto il S.R.I. ed un evidente indirizzo citoevolutivo fibroblastico del sistema stesso.

La frazione attiva è quella solubile in etere ed insolubile in acetone e non è identificabile con l'ormone sessuale maschile. Si formula l'ipotesi che le cellule del S.R.I. siano funzionalmente regolate da gocciole lipidiche di provenienza endogena che giungerebbero agli elementi attraverso il circolo e li influenzerebbero specificatamente secondo l'organo di provenienza.

BIBLIOGRAFIA.

Aievoli. Rif. Med., 276-277, 1890.
Id. Rif. Med., 40, 1921.
Id. Rivista Med., 1922.
Id. Ann. It. Chir., 436, 1923.
Bartoli e Pazzaghi. Pathologica, 23. 1931.
Belloni. Rass. Clin. Ter. Sc. aff., 2, 1923.
Id. Minerva Med., XIX, 1924.
Blacher L. J., Biol. Gen., II, 435, 1926.
Bologna. Rass. Clin. Ter. Sc. aff., 9, 1923.
Businco L., Rass. Med. Sarda, suppl. al n. 1, 99-102, 1936.
Carrel. Journ. de Med. Exper., 1912.
Id. Journ. Exper. Med., 1916.
Id. Journ. Exper. Med., 38, 499, 1923
Ceccarelli. Cit. da Gianni e Morlotti.
Dal Collo. Rass. Clin. Ter. Sc. aff., 198, 1927.
Del Torto. Rass. Clin. Ter. Sc. aff., 1, 1925.
Denecke und Josam. Verhadl. D't'Ges. f. inn. Med., 324, 341, 1927.
Dionisi. Atti Soc. It. Pat., Modena, 1909.

FERRARI R., Haematologica, 9, 421, 1930.
GAVAZZENI. Endocr. e Pat. cost., giugno 1934.
GIANNI e MORLOTTI. L'Ospedale Maggiore, 10, 1939.
GIUFFRIDA. Rass. Clin. Ter. Sc. aff., 1928.
GOODALL. Journ. of Physiol., vol. XXXII, 1905.
GUSSIO e GIBILISCO. Arch. It. Chir., XXX, 611, 1931.
HORVATH K., Börgyògyâszati, Urol. Vener. Szemle es Kozm., 11, 1939.
MARASSINI. Pathlogica, 1910.
MARASSINI e LUCIANI. Riv. Fis. Mat. Sc. Natur., Pavia, 1911.
MARINO. Arch. It. Chir., XXVIII, 139, 1931.
MAZZUCCO e BASSAN. Ormoni, vol. I, n. 10, ottobre 1939.
MERLINI A., Endocr. e Pat. cost., III, 147, 1928.
MOLTENI. Haematologica, X, 517, 1929.
MUMOLI S., Rass. Clin. Ter. Sc. aff., 1, 16, 1927.
NAGEL e LANGHANS. Münch. Med. Wchnschr., 77, 1930.
PENDE N., Endocrinologia, ediz. Vallardi.
PICCOLI. Gazz. Intern. Med. Chir., 1926.
PITTALUGA. Las enferme dad del S.R.E., 1934.
POZZUOLI G. Gazz. Intern. Med. Chir., 9, 1926.
ID. Rass. Clin. Ter. Sc. aff., 1, 55, 1927.
RHO F., Journ. of Trop. Med., 103-105, aprile 15, 1930.
RHO F. Ann. Med. Nav. e Colon., 1-7, genn. febbr., 1931.
SORCE. Arch. It. Chir., febbraio 1938.
TORRIOLI M., Policlinico, Sez. Med., 1939.
TORRIOLI e ALLEVA. Boll. Soc. It. Biol. Sper., 292, 1939.
TORRIOLI e PUSIC. Pathologica, 1936.
TORRIOLI e ROBOTTI. Bull. Soc. It. Biol. Sper., 671, 1939.
TRUFFI. Boll. Soc. It. Biol. Sper., II, 836, 1927.
VORONOFF e BOSTWICH. C. R. Acc. Sciences, n. 10, 1918.

II.

Clinica Medica della R. Università di Firenze
Direttore: Prof. Enrico Greppi

Effetto favorevole e duraturo della allacciatura dell'arteria splenica in sindrome spleno-epatica ascitogena.

Dott. Bruno Della Maggiore

L'allacciatura dell'arteria splenica praticata in modo da ottenere l'ischemia sub-totale del viscere (Stubenrauch) è intervento che trova le sue indicazioni in un numero non indifferente di affezioni morbose che vanno dalla splenomegalia tromboflebitica all'ittero emolitico costituzionale, alle splenoepatopatie anascitiche e anitteriche ed ai casi di morbo di Werlhof; fra le indicazioni più recenti è da ricordare quella proposta dall'Alessandri in casi di metrorragie in giovani donne prepuberi e puberi.

Sui risultati delle indagini fatte nell'animale e sui fenomeni che conseguono all'intervento nell'uomo si può affermare che la legatura dell'arteria splenica dà un quadro splenoprivo attenuato, senza presentare i gravi rischi operatori che sono propri della splenectomia.

Non vogliamo dire qui di tutte le indicazioni nè dei risultati ottenuti dai vari autori, anche perchè la cosa è stata fatta recentemente in modo completo dal Bombi, alla monografia del quale rimandiamo. Ci interessa invece ricordare l'indicazione dell'intervento (allacciatura dell'arteria splenica) nel campo delle splenomegalie congestizie, con maggiore o minore componente sclerotica, con associazione più o meno palese di epatite cronica a tendenza cirrotica: è merito del Greppi di averla suggerita, di sostenerla e di averla per primo messa in pratica attuazione. Infatti questo autore ha fatto operare dal Castiglioni, nel 1931, e quindi descritto l'effetto dell'allacciatura dell'arteria splenica in un soggetto con sindrome spleno-epatica di natura congestizio-sclerotica, anitterica ed anascitica: lo stesso ammalato fu ulteriormente descritto, quando il beneficio permaneva a distanza di anni, dal Paolazzi; qualche tempo dopo Marques pubblicò due casi di sindromi bantiane operate di legatura dell'arteria splenica con effetto favorevole. In questo stesso campo (sindromi epato-lienali tipo Banti) sono da annoverare i risultati favorevoli ottenuti dal Bombi in sette casi personali: in cinque il successo era buono a distanza di mesi e di anni; negli altri due il successo fu solo parziale o temporaneo.

Questo lavoro vuole avere soprattutto carattere di documentazione, e quindi non mi estenderò in citazioni bibliografiche dei lavori di Greppi e allievi e degli altri studiosi che hanno portato, specialmente in Italia, contributi sperimentali a questo studio; rimando quindi ai suddetti lavori per maggiori particolari.

Passo alla descrizione dell'ammalato in esame:

Ammalato di 35 anni, da Siena, operaio, celibe. Entra in Clinica nel novembre 1935.

Niente di notevole nell'anamnestico degli ascendenti.

Niente di notevole nei primi anni della sua vita; comparsa di convulsioni epilettiche a nove anni, dopo una polmonite; riformato alla visita medica militare per deficienza toracica. La sua storia comincia ad arricchirsi nel settembre del 1934 allorchè compaiono rialzi termici, astenia e diarrea senza alcun disturbo nè richiamo a carico delle vie respiratorie, e senza alcun dolore. Dopo un mese di cure appropriate lascia il letto; era astenico ed aveva notato un certo colorito sub-itterico delle sclere ed una moderata pigmentazione bruna della cute. Migliora dopo qualche mese di cure generali; alvo e diuresi si sono sempre, in questo tempo, mantenuti regolari.

Ricomincia a lavorare: dopo alcuni mesi si accorge, nel settembre del 1935, che l'addome va tumefacendosi, la diuresi si contrae e l'urina si fa più colorita; nell'ottobre successivo, essendo comparsa febbre, si mette ancora in letto: il medico consigliò cure calciche ed applicazioni di ghiaccio sull'addome. La febbre, a tipo remittente, con massimi sui 38°, si attenua e scompare in un paio di settimane, col diminuire del volume dell'addome. Il curante permise all'ammalato di alzarsi: dopo 4-5 giorni ricompare febbre modica e l'addome torna ad aumentare di volume. Per questa sintomatologia (decorrente da un paio di settimane al ricovero) l'ammalato entra in Clinica.

Nell'esame obbiettivo all'ingresso era da notare: modesto deperimento, colorito scuro su fondo giallo pallido della pelle; subittero delle sclere. Niente al torace se non la brevità degli atti respiratòri; niente al cuore.

Addome aumentato di volume, un po' batraciano, con notevole quantità di liquido libero endoaddominale; vene sottocutanee laterali addominali turgide.

Margine superiore del fegato (sull'emiclaveare) — ottusità assoluta — alla quinta costa; in basso, data la tensione della parete e la quantità del liquido, si avverte con difficoltà.

La milza pure sembra che si avverta. I testicoli sono diminuiti di volume e di consistenza. La psiche ed il sensorio sono integri; i riflessi tendinei sono in ordine.

Ecco i principali dati di laboratorio all'ingresso:

Diuresi giornaliera (media su cinque giorni) cc. 1000; nell'urina niente di notevole al di fuori di una forte quantità di urobilina;

Pressione arteriosa (omerale sinistra. R. R.) 116/70;

Glicemia (sul sangue venoso — tecnica Folin Wu —) 0,78 ‰;

Intradermoreazione alla A. T. (1:2500 e 1:1000): nessuna reazione;

Ricerca di bacilli alcool-acido resistenti nell'escreato negativa;

Reazioni di Wassermann ed equivalenti sul siero di sangue negative;

Esame morfologico del sangue: Emazie 3.910.000; Eb (Sahli) 63; V. globulare 0,80; reticolociti 20.000; leucociti 4.300; formula leucocitaria: N.: 44, E.: 4, M.: 2, L.: 50 %.

Esame del liquido peritoneale estratto per puntura: aspetto limpido, colore ambra, densità 1012, albumina 25 ‰; prova di Rivalta: piccola fugace nube; nel sedimento niente di notevole.

Ecco i risultati delle prove di funzionalità epatica praticate all'ingresso:

Bilirubinemia sul siero (H. v. d. Bergh): R.D.P.: negativa; R.D.R.: positiva; R.I.P.: positiva; dosaggio: mgr. 2,8 %;

Reazione di Takata-Ara sul siero di sangue: +++ (———+++++);

La misurazione del diametro delle emazie col metodo a secco dà un diametro medio di micron 8,62;

Prova del galattosio con somministrazione di zucchero per os (Bauer): zucchero eliminato grammi 8;

Prova del galattosio con somministrazione di zucchero per vena (Crosetti - Della Maggiore) zucchero eliminato gr. 2,8.

Durante i primi mesi di degenza la diuresi si mantiene scarsa; somministrazione di Tachidrolo sia per via endm. che endoperitoneale non implica effetto diuretico evidente, beneficio che in certo qual modo si nota invece dopo paracentesi evacuativa, parecentesi che necessarie quasi settimanalmente al ricovero si vanno poi diradando nella necessità di esser praticate fino a prendere un ritmo mensile.

Si pratica l'esame radiologico del torace, del canale digerente e delle regioni renali e surrenali: non risulta la presenza di lesioni a carattere flogistico; qualche focolaio calcificato alle regioni ilari e iuxtailari polmonari.

La prova della contrazione splenica da adrenalina riesce nettamente positiva.
Si somministrano tonici generali e cremor di tartaro e cloruro d'ammonio a scopo diuretico. L'ammalato è andato moderatamente migliorando ed è aumentato di peso.

La diagnosi era di difficile elaborazione: ad ogni modo tre erano le affezioni da prendere in considerazione, e cioè la peritonite specifica, la cirrosi di fegato e le sindromi spleno-epatiche.

Possiamo considerare gli episodi del settembre 1934 come espressione di una affezione catarrale dell'apparato digerente con successivo modesto episodio di ittero su base epatocellulare. L'episodio del settembre 1935 fu interpretato dal curante come peritonite sierosa; quando l'a. entrò da noi le oscillazioni termiche non avevano quella vivacità che è abituale nelle forme di peritonite attiva dei giovani; comunque modeste oscillazioni c'erano.

Le modeste oscillazioni termiche, il reperto radiologico che denunciava esiti di affezioni più che malattia vera e propria in atto (focolai ilari e iuxtailari calcificati con scissurite destra), l'assenza di reattività cutanea alla tubercolina ci facevano considerare come poco probabile che il versamento liquido endoperitoneale fosse da ritenere quale espressione di lesioni specifiche peritoneali in atto; si era portati, nel porre il diagnostico, verso il gruppo delle cirrosi e delle sindromi spleno-epatiche.

I risultati delle ricerche di laboratorio avevano dimostrato all'ingresso compromissione notevole delle possibilità funzionali del parenchima epatico: il modesto episodio di ittero dell'ottobre 1934 non può spiegare la diminuita funzionalità del fegato al ricovero in Clinica, ma è molto importante a ricordare e va tenuto in considerazione perchè noi sappiamo come non infrequentemente in soggetti con epatite grave si trovi nell'anamnesi un modesto episodio di ittero, che in sè si sarebbe potuto considerare come di scarso significato. Si doveva pensare che ci fosse qualcosa di attivo, cioè che il fatto della meiopragia epatica fosse da attribuire ad un processo morboso in atto.

Abbiamo visto però che dopo alcuni mesi che il paziente era ricoverato in Clinica il quadro delle prove funzionali sul fegato era migliorato: il fatto portava ad escludere che si fosse nel campo delle cirrosi di fegato propriamente dette, deponendo piuttosto per il campo più generico delle epatiti a precoce ma non definitivo screzio funzionale del parenchima, più o meno orientate in senso precirrotico.

Perciò dall'insieme del quadro clinico e funzionale, seguito per oltre quattro mesi di degenza, si è formulata la diagnosi di « *sindrome splenoepatica cronica senza anemia e senza emolisi, in fase ascitica precoce ma a graduale tendenza risolutiva, di etiologia ignota, con riserva circa un eventuale sustrato specifico interessante il peritoneo* ».

Azione emolitica di tipo splenico e soprattutto vizio circolatorio splenico-portale e influenza cirrogena della milza sul fegato sono i momenti che rendono in questi casi razionale un intervento sulla milza; poichè la legatura dell'arteria splenica porta ad un quadro « splenoprivo », anche se attenuato, e poichè questo intervento presenta, rispetto alla splenectomia, minori rischi operatori col vantaggio di non togliere un viscere che non abbiamo finora alcun dato per ritenere non indispensabile al buon equilibrio organico, ci siamo orientati per questa operazione, confortati d'altronde dai buoni risultati di due casi simili del Greppi, dei quali uno descritto, come si è già ricordato, a distanza dall'intervento, dal Paolazzi.

L'operazione fu fatta dal professor Redi, aiuto della Clinica Chirurgica di Siena, al quale debbo la seguente descrizione:

Narcosi generale eterea; taglio paramediano sinistro di circa 12 cm., e prolungamento angolare basso, di circa 10 cm., parallelamente all'ombelicale trasversa verso l'ascellare anteriore. All'apertura del ventre si nota una certa quantità di liquido trasparente che affiora alla superficie di taglio.

Il peritoneo è lucente e ben colorito, nè presenta alterazioni dalla norma. La milza appare assai colorita, ben addossata alla grande curva sinistra gastrica, scarsamente mobile. Essa è di volume assai superiore alla norma,e la sua consistenza è piuttosto dura. Nonostante la scarsa mobilità dell'organo, ma tenendo conto del notevole sviluppo della coronaria sinistra e di tutto il gruppo delle arterie brevi nonchè dello spessore dell'arteria epiploica sinistra, si decide di legare l'arteria splenica al suo terzo inferiore e cioè esattamente subito dopo l'emergenza della coronaria di sinistra, lasciando quindi liberi i vasi brevi. La legatura è duplice e in seta. Ricostruzione a strati e chiusura dell'addome senza alcun drenaggio.

È stata praticata, durante l'operazione, biopsia epatica; la lettura dei preparati dava il seguente reperto: nella loro maggiore estensione i frammentini della biopsia epatica presentano una struttura istologica completamente normale sia per la distribuzione delle trabecole epatiche che per il carattere delle singole cellule. In un solo punto si osserva un nodulino miliare di cellule a protoplasma più ampio e più chiaro, ben distinto da quello delle cellule epatiche circostanti rispetto alle quali si osserva una delimitazione netta, ma non l'interposizione di una capsula fibrosa. Si tratta verisimilmente di un piccolo adenoma di nessun interesse per il quadro generale della malattia. Per quanto riguarda il connettivo non si nota nessuna alterazione del normale rapporto quantitativo fra stroma e parenchima: si osserva soltanto negli spazi di Kierlam una discreta infiltrazione parvicellulare. In alcuni preparati si osserva inoltre nello strato sotto-capsulare un aumento del connettivo fibroso e la presenza di piccoli stravasi emorragici: queste alterazioni confluiscono in una piccolissima area triangolare in cui la proliferazione fibrosa e l'emorragia ha portato ad un sovvertimento del parenchima che appare dissociato dello stroma reticolare: le cellule appaiono infatti in parte libere nell'intreccio fibroso e nei piccoli focolai emorragici e presentano in parte segni di rigenerazione e di iperplasia. Per quanto può risultare dall'esame di un piccolo frammento bioptico si può indurre che il fegato in esame non era probabilmente interessato da una alterazione sistemica, pur presentando i segni di una lieve reazione generale dello stroma (infiltrazione parvicellulare degli spazi porto-biliari) e di lesioni parcellari del parenchima la cui genesi va forse attribuita ad alterazioni del circolo arteriolare.

Il decorso post-operatorio fu turbato alla terza giornata dal comparire di fenomeni di stasi alla base polmonare di sinistra con rialzi termici e caduta delle condizioni generali; l'episodio si è risolto in pochi giorni, con cure toniche sul circolo, senza reliquati. Ritornò, finito il periodo di spettanza chirurgica vero e proprio, in Clinica dove, dopo alcuni giorni nei quali furono di nuovo studiati per controllo caratteri clinici ematologici e funzionali, fu giudicato possibile il dimetterlo senza temere conseguenze spiacevoli.

Da allora (sono passati oltre quattro anni) abbiamo rivisto diverse volte l'ammalato sia per il controllo dello stato generale che del volume del fegato e della milza; lo abbiamo anche seguito dal lato del sangue (gl. rossi e gl. bianchi).

Le sue condizioni sono attualmente ottime, come diremo meglio in seguito; ci preme qui ricordare che il suo normale benessere fu interrotto nel giugno del 1938 dal comparire di una affezione bronco-pneumonica a focolai multipli; fu curato a domicilio fino a che, per il comparire di ascessi in sede di iniezione, ricoverò in Clinica Chirurgica dove gli ascessi stessi sono incisi. Al suo uscire un esame del sangue ripetuto non fa rilevare modificazioni degne di nota.

Come si è già detto, esaurito l'episodio acuto consecutivo all'intervento le condizioni del paziente sono andate migliorando rapidamente e l'ammalato non ha mai avuto a lamentare nessun disturbo al di fuori di una certa stipsi, che d'altronde c'era anche prima; c'è stato aumento del peso che permane (entro limiti normali) e non è più comparso ittero; non si è più riscontrato liquido nel peritoneo. Non ha avuto alcun episodio morboso al di fuori di quello broncopneumonico ricordato.

La milza prima dell'operazione misurava cm. 17 per 12, debordando dall'arco per 7 cm.; il giorno dopo l'intervento debordava cm. 2,5; a distanza di sei mesi si palpava per 2 cm.; a distanza di un anno era invariata come lo è a distanza di quattro anni. La prova della contrazione splenica da adrenalina fu nettamente positiva prima dell'intervento; ripetuta a distanza di un anno è stata ancora positiva, ma scarsamente.

Il fegato prima dell'intervento era col livello superiore alla sesta costa sull'emiclaveare; il margine inferiore debordava oltre tre dita dall'arco; il livello superiore non si è mai spostato ma il bordo inferiore si è portato lentamente in alto fino a sporgere solo per un dito a distanza di un anno dall'intervento. A distanza di quattro anni l'organo si è mantenuto invariato di volume. Il suo margine è liscio, di consistenza media, diminuita rispetto a quella che era prima dell'intervento; è indolore.

Le prove di funzionalità del fegato ripetute a distanza di un anno dalla legatura dell'arteria splenica dimostrano un netto ritorno verso la norma (come già d'altronde era cominciato a verificarsi anche durante la degenza in Clinica prima dell'operazione); ecco infatti i principali risultati:

	Prima dell'intervento	dopo un anno
Reazione di Takata-Ara sul siero di sangue	——————— ————++++ ———+++++	——————— ——————— ————++++
Bilirubinemia sul siero di sangue (H. v. den Bergh):		
R.D.P.	negativa	negativa
R.D.R.	negativa	negativa
R.I.P.	positiva	positiva
Dosaggio mgr.	0,9 %	0,5 %
L'iniezione endovenosa di galattosio è seguita da eliminazione urinaria di zucchero in quantità di gr.	2,2	1,5

Non abbiamo ripetuto oltre queste indagini, ma ci sembra lecito il ritenere che l'efficienza epatica si sia mantenuta buona dal momento che non c'è stato alcun segno di sofferenza del viscere nè subiettivo nè obbiettivamente rilevabile dal medico.

E veniamo a considerare le modificazioni degli elementi figurati del sangue.

Paolazzi pubblicando nel 1936 un caso simile già descritto dal Greppi nel 1933, concludeva, per quello che ci interessa, che dopo l'operazione si osserva:

a) aumento immediato dei globuli rossi con ritorno ai valori di partenza dopo tre settimane; cifre intorno al normale dopo un anno;

b) leucocitosi fugace (prima neutrofila, poi linfocitaria). Dopo un anno linfocitosi vera;

c) ritorno a distanza di tempo a cifre normali di resistenza globulare;

d) mancanza di comparsa di elementi immaturi in circolo.

		Prima		Dopo 1 h.	Dopo 6 h.	Dopo 24 h.	Dopo 3 giorni	Dopo 5 giorni	Dopo 15 giorni	Dopo 2 mesi	Dopo 4 mesi	Dopo 1 anno	Dopo 2 anni	Dopo 4 anni
Emazie		4.060.000	Intervento	5.340.000	4.480.000	5.100.000	4.160.000	4.690.000	4.130.000	4.260.000	4.550.000	4.920.000	4.640.000	5.040.000
Emoglobina (Sahli)		77		77	90	80	87	87	77	75	76	80	85	85
Valore globulare.		0.96		0.76	1.01	0.79	1.06	0.93	0.96	0.89	0.84	0.81	0.92	0.85
Leucociti		5.600		18.250	19.200	19.150	21.900	10.450	8.500	12.000	5.400	5.150	7.000	6.400
Formula leucocitaria	Neutr.	67		86	92	78	84	83	62	87	70	59	64	63
	Eos.	3		0	0	0	1	1	1	0	0	3	0	0
	Bas.	0		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	Mon.	6		6	5	11	7	3	6	5	6	6	9	3
	Linf,	24		8	3	11	8	13	31	8	24	31	27	34
Reticolociti		assenti		assenti	assenti	30.000	30.000							
Urobilina (R. Z.)		1:6			1:6	1:16	1:32	1:16		1:4	1:1	1:1		

Faccio seguire, in tabella, le cifre principali degli esami praticati nel nostro caso:

In questo nostro caso si sono avuti risultati molto simili a quelli ottenuti dal Paolazzi. Infatti si è riscontrato:

a) per i globuli rossi: aumento immediato del numero, con ritorno alle cifre di partenza dopo quindici giorni; le emazie sono andate poi aumentando fino ad essere cinque milioni a distanza di quattro anni (prima dell'intervento erano quattro milioni circa);

b) l'emoglobina, dosata al Sahli, ha mostrato un aumento alla sesta ora dall'intervento con permanenza a valori superiori fino oltre il quinto giorno dopo l'operazione. Dopo due settimane era ai valori di partenza per poi cominciare a salire un po' e mantenersi al di sopra dei valori iniziali dopo un anno e dopo quattro anni.

Per queste modificazioni non sempre parallele a quelle del numero delle emazie il valore globulare ha mostrato variazioni: netta diminuzione subito dopo l'intervento con salita al di sopra dei valori di partenza alla sesta ora; diminuzione ancora al giorno successivo e poi oscillazioni moderate in più o in meno. Dopo un anno e dopo quattro anni il valore globulare è abbassato rispetto alle cifre iniziali;

c) per i globuli bianchi: netta leucocitosi a tipo neutrofilo con ritorno alle cifre di partenza dopo quindici giorni; qualche oscillazione e poi il permanere sui 6-7 mila a distanza di anni; c'è ora una certa linfocitosi relativa (34 %);

d) la resistenza globulare nel nostro caso era pressochè normale anche prima dell'intervento;

e) non sono comparsi in circolo elementi immaturi nè della serie rossa nè della serie bianca.

All'intervento è seguito un netto miglioramento delle condizioni generali (fino a farci considerare come pressochè esaurito il quadro morboso) con sollievo della funzione epàtica e ritorno quantitativo e qualitativo alle condizioni ematologiche normali.

Il lungo periodo ormai trascorso (oltre quattro anni) e soprattutto il normale comportamento del soggetto di fronte all'episodio « bronco-polmonite destra a focolai multipli, con complicazione di ascessi da iniezione » (guarigione, cioè, in periodo di tempo consueto per l'affezione morbosa suddetta, e modalità di decorso regolari - 1938 -) sembrano poter sciogliere molte delle riserve che Greppi ed io formulammo, presentando questo stesso caso al II Convegno dei Chirurghi del Nord Italia (18-19-20 aprile 1937-XV), sull'avvenire del soggetto.

Perciò, per tutto l'insieme dei risultati riferiti (miglioramento delle condizioni generali, diminuzione di volume della milza, diminuzione di volume e di consistenza del fegato, ritorno alla norma dei risultati delle prove di funzionalità epatica, ritorno alla norma del quadro ematologico) ci sembra logico parlare di effetto favorevole e duraturo da allacciatura dell'arteria splenica in questo ammalato con epato-splenomegalia di tipo congestizio-sclerotico in fase ascitica recente con segni netti di sofferenza funzionale del fegato.

RIASSUNTO.

A distanza di oltre quattro anni dall'intervento l'autore descrive *un caso di epato-splenomegalia di tipo congestizio-sclerotico in fase ascitica recente* nel quale fu praticata la legatura dell'arteria splenica. *Lo studio delle condizioni generali, del sangue e dello stato del fegato e della milza, praticato a più riprese, ci fa concludere per un effetto favorevole e duraturo della legatura dell'arteria splenica in questo soggetto.*

BIBLIOGRAFIA.

ALESSANDRI G. Atti Reale Acc. med. Roma, LV, 1939.
ID. Baglivi, 1937.
BOMBI G. *La legatura dell'arteria splenica*, Pozzi, Roma, 1938.
CESA-BIANCHI D. Rass. Clin. Scientifica, 12, 1939-XVII.
CELLINA M. Rass. Clin. Scientifica 12, 1939-XVII.
COLOMBI e PAOLAZZI. Haematologica, XV, 10, 1934.
DELEONARDI e PAOLAZZI. Haematologica, XVII, 1936.
DELLA MAGGIORE B. Haematologica, XX, 1939.
DURANTE. Min. Medica, 13, 1931.
FERRATA e FIESCHI. *Splenopatie chirurgiche*. Haematologica, XIX, 1938.
EPPINGER. *Die Hepato-lienalen Erkrankungen*, Springer, Berlino, 1920.
FRUGONI C. Arch. Pat. Clin. Medica, 1924.
GAMNA C. Policlinico, S. P., XL, 1933.
v. GOIDSENHOVEN. Ann. Soc. Scient. Bruxelles, 1927.
GREGOIRE e WEILL E. Presse Méd., 60, 1927.
ID. Bull. Soc. Hôp., Paris, 1931-32.
GREPPI E. Min. Medica, 27, 1928.
ID. Atti Soc. lomb. Med., 1933.
ID. *Le malattie della milza, compreso l'ittero emolitico*. In « Emopatie » di FERRATA, Vol. II, Vallardi, Milano, 1933.
ID. Min. medica, XXIV, 18, 1933.
ID. Atti Soc. Lomb. Medicina 1933.
ID. Riv. San. Siciliana, XXII, 19-20, 1934.
ID. Arch. Ital. Mal. App. Digerente, IV, 4, 1935.
ID. Medicina Internazionale, 10, 1935.
ID. Rivista Clin. Medica, XXXIX, 1938.
ID. Athena, 2, 1938.
ID. Riv. Clin. Medica, XL, I, 1939.
GREPPI e DELLA MAGGIORE. Atti Soc. Lomb. Chirurgia, V, 7 1937.
GREPPI e ROSSI. Policlinico S. M., 1928.
LEMAIRE e DEBAISIEUX. Bull. Ac. R. Méd., Belgique, 1924.
LEOTTA. Rel. VII Congr. Med. Interna, Genova, 1929.
MICHELI F. Rel. Congr. Med. Interna, Genova, 1929.
MOMIGLIANO LEVI e BAIRATI. Arch. Sc. Mediche, LIX, 5, 1935.
PAOLAZZI L. Haematologica, 1933.
ID. Min. Medica, XXVII, 1, 1936.
PASCALE. Rel. Congr. Med. Chir. Roma, 1932.
PATRASSI L. Archivio De Vecchi, I, 3, 1939.
PERACCHIA. Atti Soc. Ital. Chir., 1925.
ROSSI C. Arch. Pat. Clin. Med., CI, 1926.
ROSSI L. Atti Acc. med. Lombarda, 1931.
SILVESTRINI R. *Patologia e Chir. della Milza*. Ed. Cappelli, Bologna, 1924.
STUBENRAUCH. Dtsch. Z. Chir., Bd. 122, 1921.
ID. Dtsch. Z. Chir., Bd. 215, 1929.
TINTI M. Min. Medica, XXVIII, 5, 1937.
VANDONI. Policlinico, Sez. Chir., 1929.

III.

OSPEDALE POLICLINICO UMBERTO I - ROMA
V PADIGLIONE
Prof. LUCHERINI TOMMASO, primario medico ed aggregato clinico

Considerazioni cliniche e biologiche intorno all'influenza della malarizzazione artificiale sui processi leucemici

Dott. GIOVANNI LIUZZO, aiuto.

I rapporti fra malaria e leucemia hanno formato oggetto di indagine nella duplice possibilità: alterazioni che l'infezione malarica può indurre negli organi emopoietici quale eventuale fattore preleucemico, e modificazioni che la malaria è suscettibile di esercitare sul quadro ematologico e clinico di una leucemia preesistente.

Per quanto riguarda il primo punto si tende generalmente ad escludere che all'infezione malarica spetti un ruolo effettivo nella genesi delle sindromi leucemiche. Pur riconoscendosi la possibilità che in singoli casi (Zeri, Henry e Morin) gli organi emopoietici sotto lo stimolo del parassita malarico manifestino segni di iperattività proliferativa a tipo leucemoide (reazioni leucemoidi che tradirebbero, secondo la interpretazione di alcuni autori francesi, la tendenza verso la iperplasia nettamente leucemica), esistono importanti criteri contro l'ipotesi della presunta interdipendenza etiopatogenetica fra le due malattie. Il precedente malarico nei leucemici è stato dimostrato in una percentuale assai bassa di casi, e l'indagine epidemiologica accurata ha potuto stabilire dati i quali ci permettono di dissociare le due evenienze morbose dal punto di vista etiopatogenetico, ammettendosi al più che la presenza del terreno malarico possa imprimere al quadro leucemico sopraggiunto alcune particolarità cliniche ed ematologiche, soprattutto una più marcata partecipazione del sistema reticolo-endoteliale (Serra e Sorge).

Le osservazioni che si riferiscono al secondo aspetto del problema, vale a dire alle possibili ripercussioni che sul processo leucemico già costituito derivano da una sovrapposta infezione malarica, sono apparse ai primi ricercatori e appaiono tuttora degne del massimo interesse.

Era già da tempo nota l'azione che svariate malattie infettive intercorrenti possono determinare sui sintomi e sul decorso della leucemia. Tifo. polmonite, influenza, eresipela, scarlattina, sepsi, pleurite e perfino la tubercolosi specialmente nella forma acuta e subacuta hanno dimostrato la

capacità di apportare remissioni del quadro leucemico in maggiore o minor grado: lo stato generale degli infermi si presenta migliorato, il numero dei G. B. diminuisce più o meno sensibilmente, la tumefazione della milza e delle linfoglandole può subire una riduzione a volte cospicua. Tali remissioni hanno però di regola carattere temporaneo, nè è escluso che ad esse possano seguire peggioramenti notevoli e in alcuni casi trasformazione della mielosi leucemica cronica in leucemia acuta.

Ma tra le malattie infettive l'attenzione degli studiosi si rivolse particolarmente verso la malaria il cui benigno decorso insieme con la facile curabilità rappresentavano stimoli sufficienti a tentarne la provocazione nei leucemici a scopo terapeutico. Risale al 1905 l'osservazione di Schupfer che si riferisce ad una donna affetta da mielosi cronica nella quale l'inoculazione di 4 cc. di sangue parassitifero di quartana, lasciando inalterato il volume della milza e delle linfoglandole provocò una diminuzione del numero dei G. B. fino quasi alla norma, se pure in via transitoria. L'infezione malarica accidentale in un caso di mielosi leucemica studiato da G. Rosenow (1917) apportò diminuzione sensibile del numero dei G. B. con miglioramento dello stato generale. Analogamente in due casi di leucemia (1 mieloide ed 1 linfoide) W. Macfesie (1920) ebbe ad osservare in corrispondenza di attacchi di malaria accidentale netto miglioramento del quadro ematologico che peraltro, troncati gli attacchi con la cura chininica, iniziò il ritorno ai valori di partenza.

La nozione che la malaria, malattia tipicamente leucopenizzante, dimostrava alla stregua almeno di altre malattie infettive, ma certo con minor rischio per il malato, una indubbia influenza, anche se transitoria, sul processo leucemico indusse Lucherini a riprendere nel 1925 tale tentativo di cura inoculando in un giovane affetto da leucemia mieloide subacuta sangue infetto di « plasmodium vivax » (essendo tale plasmodium più facilmente dominabile con la cura chininica). Successivamente (1927) confortato dai benèfici risultati ottenuti in questo caso, Lucherini estende l'osservazione ad altri tre casi (leucemia mieloide cronica) trattati nello stesso modo. Il miglioramento, notevole nel primo caso non solo sotto l'aspetto ematologico (caduta dei G. B. da 250.000 a 4-11 mila e diminuzione delle forme immature) ma anche riguardo allo stato generale, fu presente negli altri tre casi per quanto in grado minore. In tutti i casi comunque la malarizzazione artificiale determinò un arresto assolutamente transitorio del male, non riuscendo ad alterare nelle sue linee fondamentali il quadro clinico-ematologico, la cui fatale evoluzione riprese il suo ritmo celere a distanza di un breve periodo di tempo dalla sofferta iniezione; l'obitus nel 1° caso (leucemia mieloide subacuta) si ebbe a tre mesi dall'ultimo accesso malarico. Dello stesso caso Lucherini ci fornisce il reperto istopatologico (che ci sembra unico nella letteratura) interessante per molti aspetti.

In un pregevole studio (1927) Fontana esamina i rapporti fra malaria e leucemia e porta il contributo personale di tre osservazioni cliniche in cui la inoculazione della malaria ebbe a determinare riduzione numerica spiccata dei G. B. nel primo caso, mentre nel secondo solo una modica diminuzione e nel terzo nessuna diminuzione ma forse un aumento. Non

diversi sono i risultati ottenuti da De Luca (1933) sperimentando la malarizzazione terapeutica in due casi di leucemia; nel primo (leucemia meiloide acuta + quartana) il miglioramento fu assolutamente effimero e poco sensibile, nel secondo (leucemia mieloide + terzana benigna) evidente ma egualmente transitorio.

Appare evidente dallo studio della casistica fin qui riferita il diverso contegno del leucemico di fronte all'infezione malarica spontanea o provocata artificialmente; la cifra leucocitaria, prescindendo dalla tumefazione splenica e linfoglandolare su cui meno appariscente o nulla è l'influenza malarioterapica, ora si abbassa rapidamente fino alla norma o sotto la norma, ora subisce scarse oscillazioni, ora si mostra resistente, e talora perfino manifesta la tendenza all'aumento in pieno attacco malarico. Le cause di tale strano contegno sono forse da mettere in relazione con la peculiarità dell'infezione malarica ovvero si debbono ricercare in condizioni intrinseche al soggetto leucemico per ciò che si riferisce alla capacità di reazione del suo tessuto emocitopoietico? E in questa seconda eventualità quale mecnismo si può invocare per spiegare la normalizzazione numerica dei G. B., inibizione della abnorme attività citoformativa o esaltazione di processi leucolitici? Questi interrogativi che il problema presenta attendono ancora una soluzione soddisfacente e univoca.

Dobbiamo ancora ricordare che nei riguardi delle modificazioni qualitative del quadro ematologico, mentre in alcuni casi si assiste alla diminuzione delle forme immature, sempre limitatamente al periodo degli accessi malarici, in qualche caso è stata notata una esacerbazione del processo iperplastico mieloide che può rimanere circoscritta per la durata dell'infezione provocata e al termine di questa regredire, oppure persistere inesorabile portando a morte il paziente.

A tal proposito citerò l'osservazione di K. Paschkis (1933) che si riferisce ad un malato di 48 anni affetto da leucemia linfatica con R. W. positiva nel liquor; la curva delle cifre dei G. B. dava 30.000 leucociti prima della malarizzazione, 7.900 durante gli accessi malarici, 24.400 dopo la cessazione degli attacchi, mentre lo studio qualitativo del sangue dimostrava una notevole poussée linfoblastica la quale cedeva del tutto con la interruzione degli accessi.

La casistica surriferita, che non pretende di essere completa, ci consente, pur nella relativa povertà, di fare alcune considerazioni critiche circa il valore dottrinario e pratico che spetta alla terapia malarica delle leucemie.

Anzitutto è di pacifica ammissione l'influenza che l'infezione malarica esercita sul quadro ematologico della leucemia. La riduzione numerica dei G. B. è quasi costante pur essendo di entità estremamente variabile da caso a caso; spesso la cifra leucocitaria si è vista discendere al livello normale o subnormale. Non pare che esistano criteri assoluti che ci permettano previsioni relative al modo di reagire del tessuto leucemico nel singolo caso. Tuttava dobbiamo segnalare la maggiore sensibilità allo stimolo infettivo da parte delle leucemie a decorso acuto o subacuto nei confronti con le forme croniche. Il caso primo di Lucherini offre un esempio assai dimostrativo a tal riguardo, come del resto lo stesso Autore fa opportunamente

rilevare. Comportamento inverso si osserva nelle leucemie di fronte alla röntgen-irradiazione il cui effetto è straordinariamente inferiore e spesso nullo proprio nelle forme ematologicamente acute. L'analogia, quindi, che saremmo tentati di stabilire fra malaria e raggi X sulla base empirica di più immediato rilievo (riduzione del tasso leucocitario in terreno leucemico) nel senso di una maggiore radio- e malario- sensibilità in rapporto alla immaturità o giovanilità cellulare, soffre per lo meno una importante eccezione in campo di leucemia acuta e subacuta. Su tale argomento avremo occasione di ritornare più avanti quando discuteremo intorno agli effetti della malarioterapia su un caso di leucemia linfoide subacuta di nostra osservazione.

Meno costante risulta l'influenza che l'infezione malarica apporta sullo stato spleno-linfoglandolare; anche qui si ripete, e in grado ancor più sensibile, quello strano contegno del tessuto leucemico che già rilevammo per ciò che si riferisce alla cifra dei G. B. circolanti. Le modificazioni linfoglandolari non hanno solo un interesse teorico in quanto espressione di verosimili processi regressivi o necrobiotici in seno al tessuto di iperplasia leucemica ad opera di fattori mal noti legati all'infezione malarica; devesi riconoscere ad esse anche una incidenza pratica positiva dal punto di vista curativo almeno sintomatologico. Infatti, per quanto la dimostrazione non sia stata data, nulla vieta di pensare che nei casi in cui è palese l'influenza riduttrice della malaria sulle linfoglandole superficiali di facile apprezzamento, analogo effetto si possa verificare nel sistema linfoglandolare profondo. E non è improbabile che, in buona parte, il miglioramento obiettivo e subiettivo che si viene a stabilire nel corso degli accessi malarici in soggetti portatori di leucemia a varietà mediastinica, sia da riferire precisamente a riduzione dell'ingombro mediastinico, come a noi stessi è occorso di osservare.

Una tale evenienza acquista maggiore risalto ove si tenga conto del fatto che precedenti tentativi di roentgen-irradiazione in questo settore siano rimasti assolutamente infruttuosi. A parte quindi il significato intimo biologico del fenomeno, noi riteniamo opportuno richiamare l'attenzione sulla possibilità clinica che nel corso e per effetto dell'infezione malarica si riesce ad influire beneficamente sullo stato linfoglandolare quando anche inefficiente si dimostri l'arma terapeutica più valida che abbiamo finora a nostra disposizione, i raggi X. Certo le modificazioni clinico-ematologiche da malaria che si riscontrano nelle leucemie, e in particolar modo nelle forme acute o subacute, hanno una durata che non oltrepassa di molto la cessazione degli accessi malarici. Tale argomento pende sfavorevolmente in tema di valutazione dei criteri e dei limiti di applicabilità del metodo nella pratica terapeutica. Per quanto sia noto che l'azione röntgenterapica si esaurisca anch'essa entro limiti di tempo variabili (nè è dimostrata una sicura benèfica ripercussione sull'andamento globale del processo leucemico), tuttavia le forme di leucemia a decorso tendenzialmente cronico rappresentano sempre il campo di più razionale applicazione della terapia irradiante la quale nei confronti con la terapia malarica offre il vantaggio di risultati costanti, notevoli e relativamente più stabili.

Nei riguardi invece delle leucemie acute il tentativo malarioterapico può

in genere fondatamente essere posto in discussione, sempre che la gravità del male lo consenta, tenendo presente l'assoluta inanità degli sforzi terapeutici. Non è da attendersi purtroppo, anche nei casi fortunati, che un miglioramento del tutto effimero e talora puramente sintomatologico e localistico nel senso dianzi detto. L'interesse biologico congiunto alla possibilità di ottenere qualche vantaggio sia pure transitorio sul quadro-ematologico giustificano il tentativo; il quale evidentemente non mira, in base alle risultanze finora note, ad uscire dal chiuso della ricerca sperimentale per divenire pratica corrente di terapia.

Questi intendimenti ci hanno guidato nel portare un contributo personale all'argomento, per il quale la breve rassegna e le considerazioni via via svolte servono da necessaria impostazione.

Osservazione personale. — Osvaldo C., di anni 15 meccanico, da Terni. Entra in Reparto il 4 marzo 1939.

Anamnesi: Nessun dato importante si segnala nel gentilizio. Il p. riferisce di avere sempre goduto buona salute, solamente nei periodi invernali soffre di bronchiti. La malattia attuale si sarebbe iniziata un mese e mezzo fa quando cominciò a notare dolori

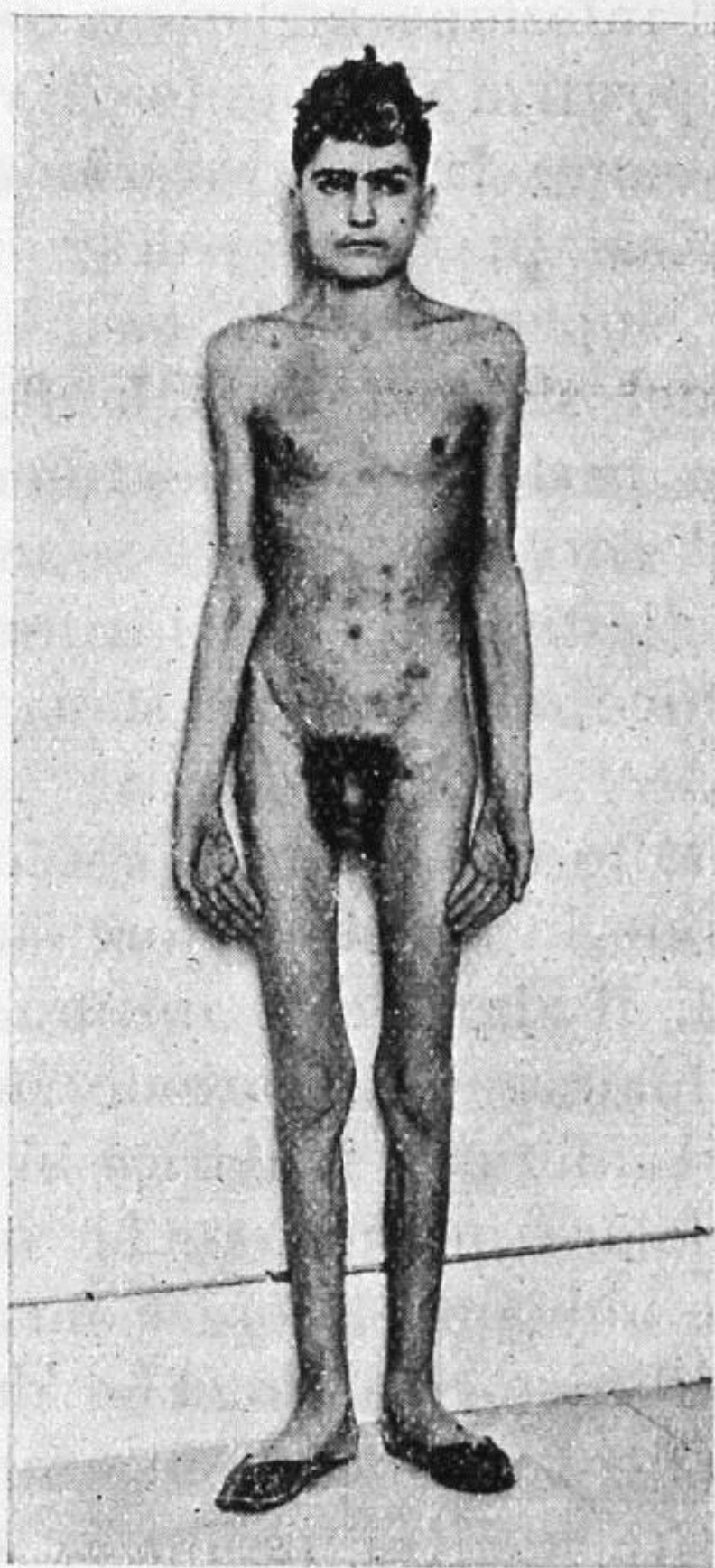
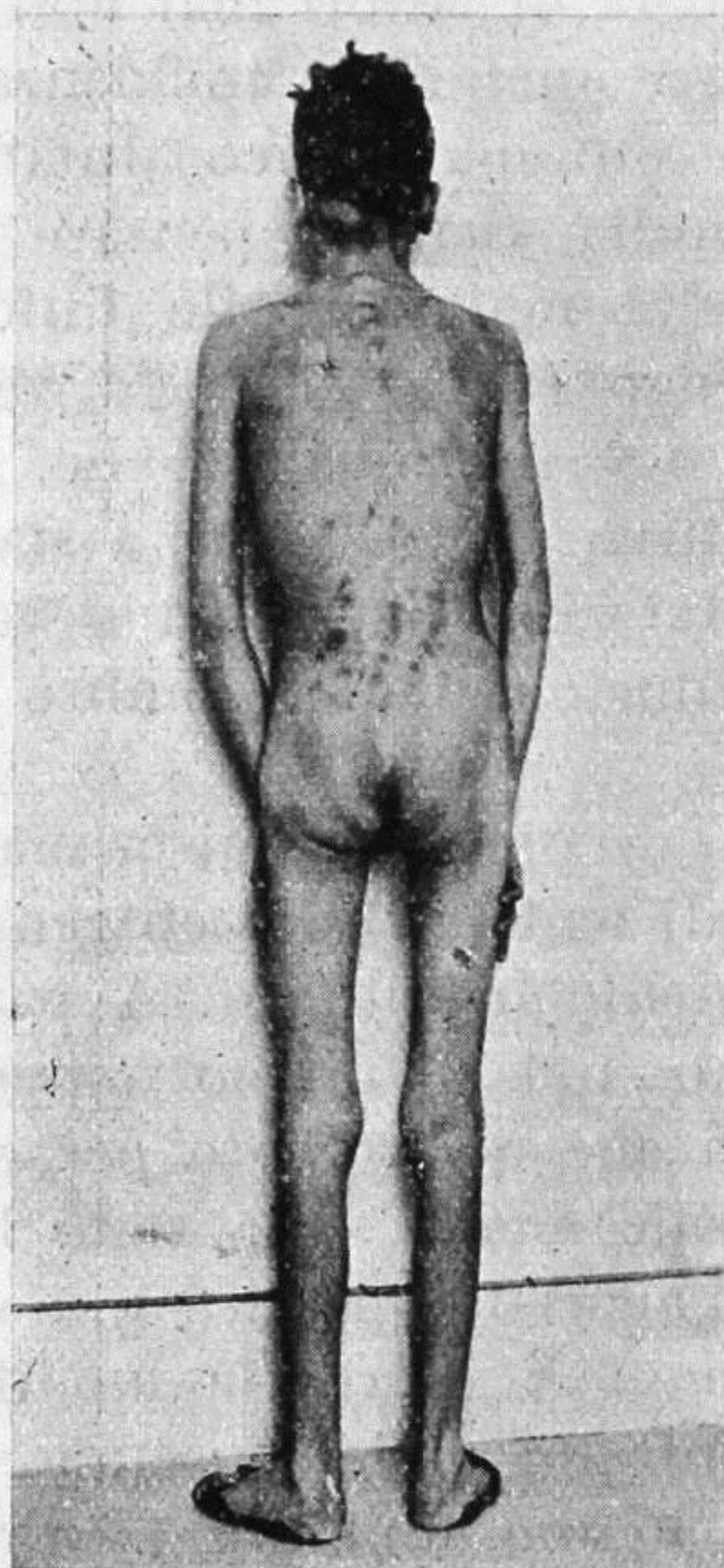



Fig. 1. Fig. 2.

puntori alla spalla destra, tosse con espettorato muco-purulento, dispnea da sforzo, febbre serale, tosse con espettorato muco-purulento, dispnea da sforzo, febbre serale modica. L'appetito si è fatto scarso, la cute e le mucose visibili si sono andate rapidamente anemizzando. Alvo regolare, diuresi normale.

Esame obiettivo: Condizioni generali scadenti. Sensorio lucido. Decubito ortopnoico. Cute e mucose ipoemiche. Pannicolo adiposo conservato. Sulla cute dell'addome e della regione lombosacrale si rileva la presenza di tumoretti in numero discreto, a sede dermo-ipodermica, consistenza piuttosto dura, indolenti, spostabili sui piani profondi, per lo più aderenti alquanto alla cute la quale si presenta normale oppure di colore paonazzo

o livido. Muscolatura normotonica. Nelle comuni stazioni e specialmente in sede inguinale si palpano linfoglandole della grandezza fino ad una mandorla, di consistenza duro-elastica, indolenti, spostabili. Nel giugulo si palpa una massa dura che si approfonda dietro lo sterno, poco mobile con la deglutizione, indolente. Pupille midriatiche, reagenti. Lingua umida detersa; faringe normale. Vasi del collo turgidi, scarsamente pulsanti. Respiro (28) costale superficiale. Polso (86) ritmico, piccolo, molle.

Apparato respiratorio: Torace svasato alle basi, specialmente a sinistra; f. v. t. poco trasmesso alle basi, per una altezza di due dita a D. e 3 dita a S., alla percussione ipofonesi bibasale che a S. sorpassa in alto l'angolo della scapola, all'ascoltazione murmure vescicolare con eco enforica su tutto l'ambito salvo che nelle zone ipofonetiche ove si nota respiro bronchiale più intenso a S. Cuore: la delimitazione non è possibile per l'ottusità circostante; i toni sono lontani, deboli, ritmici. Addome: di forma e volume

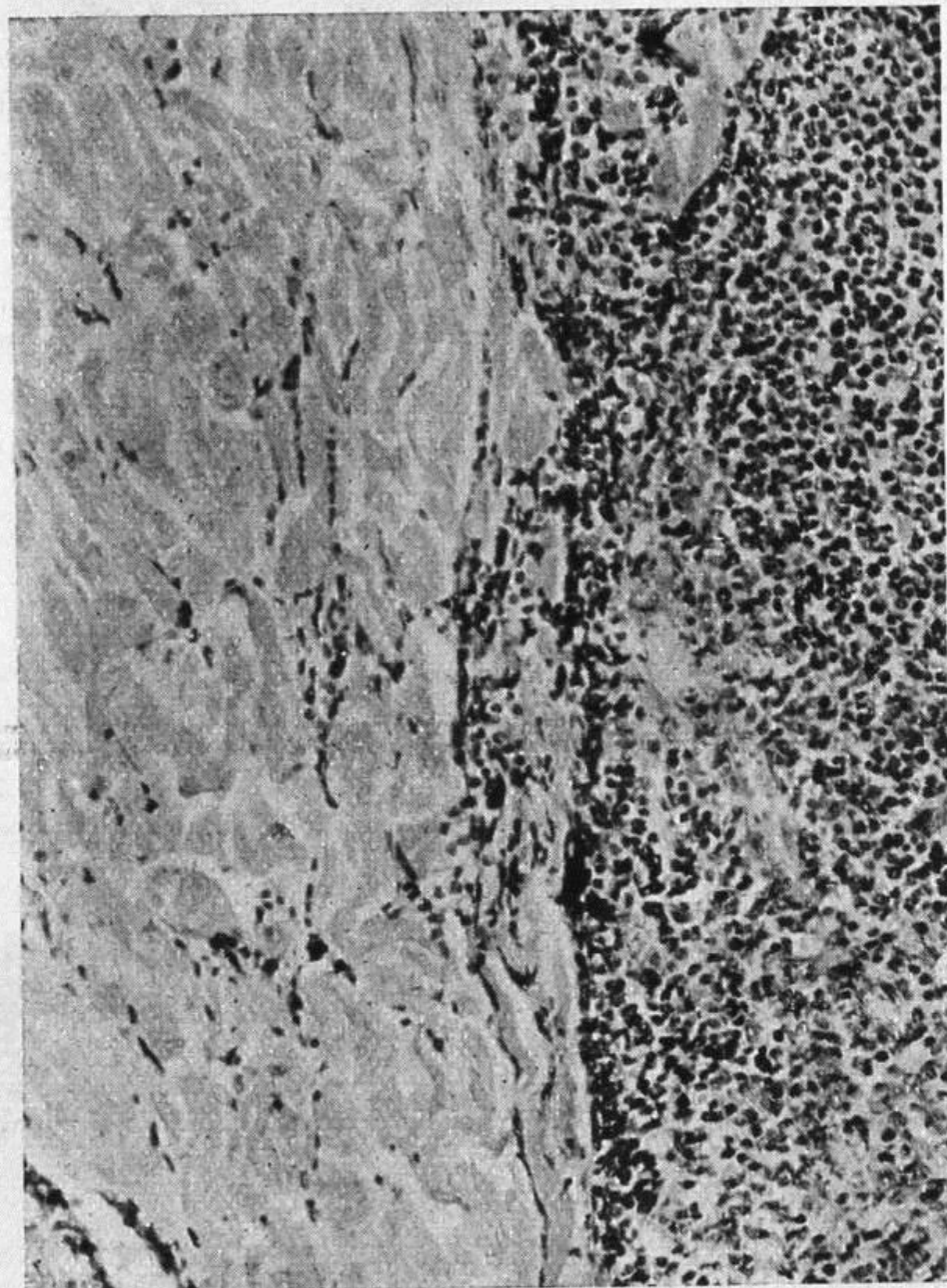



Fig. 3. — Glandola linfatica: struttura omogenea; gli elementi linfoidi infiltrano la capsula e sconfinano nel circostante tessuto.

normale, trattabile, indolente; la milza si palpa distintamente a 3 dita dall'arco di consistenza media; il fegato deborda dell'arco costale di un dito.

Sistema nervoso: negativo.

Ricerche collaterali: Es. urine: nulla di importante. Azotemia gr. 0,55 %. Glicemia: gr. 0,98. Reazione W.: negativa; Citochol: negativa. Uricemia: gr. 0,06. Es. liquido pleurico (dei due emitoraci): liquido limpido, citrino, albumina 12 %; nel sedimento abbondantissimi elementi morfologicamente riferibili alla serie linfocitaria. Radiografia del torace: si rileva la presenza di opacità bibasale riferibile a cospicuo versamento; lo studio del mediastino e del cuore è reso impossibile, e anche dopo lo svuotamento non si ricavano dati attendibili. Cutireazione alla tubercolina: negativa dopo 24 e 48 h. L'elettrocardiogramma eseguito il 6 marzo 1939 ha fatto rilevare segni di sofferenza miocardica e una alterazione del ritmo riportabile con ogni verosimiglianza a parossismi di fibrillazione auricolare; dopo una ventina di giorni l'elettrocardiogramma documentava il ritorno al ritmo sinusale normale, persistendo sempre i segni della sofferenza miocardica. Esame emocromocitometrico (5 marzo): Emazie 5.750.000, Hb 90, val. glob. 0,80, G. B. 26.000. All'esame degli strisci di sangue colorati si nota: a carico della serie rossa discreta anisocitosi, modica poichilocitosi; gli elementi della serie bianca si presentano

nelle seguenti proporzioni percentuali: polimorfonucleati neutrofili 20 %, monociti 13 %, linfociti 10 %, prolinfociti 15 %, linfoblasti 40 %, emocitoblasti 2 %. L'esame istologico di

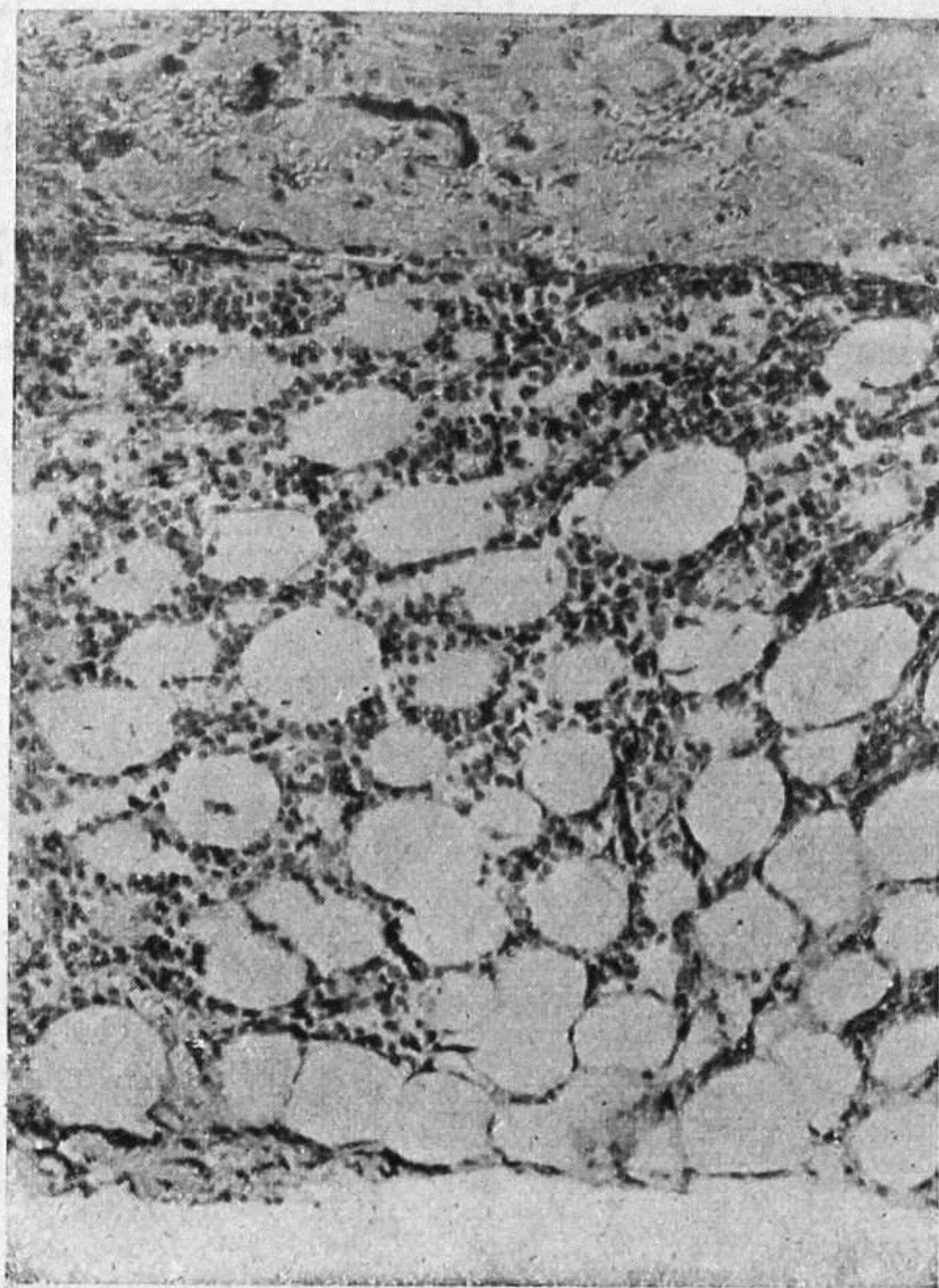



FIG. 4. — Infiltrazione del connettivo adiposo in vicinanza di una gl. linfatica.

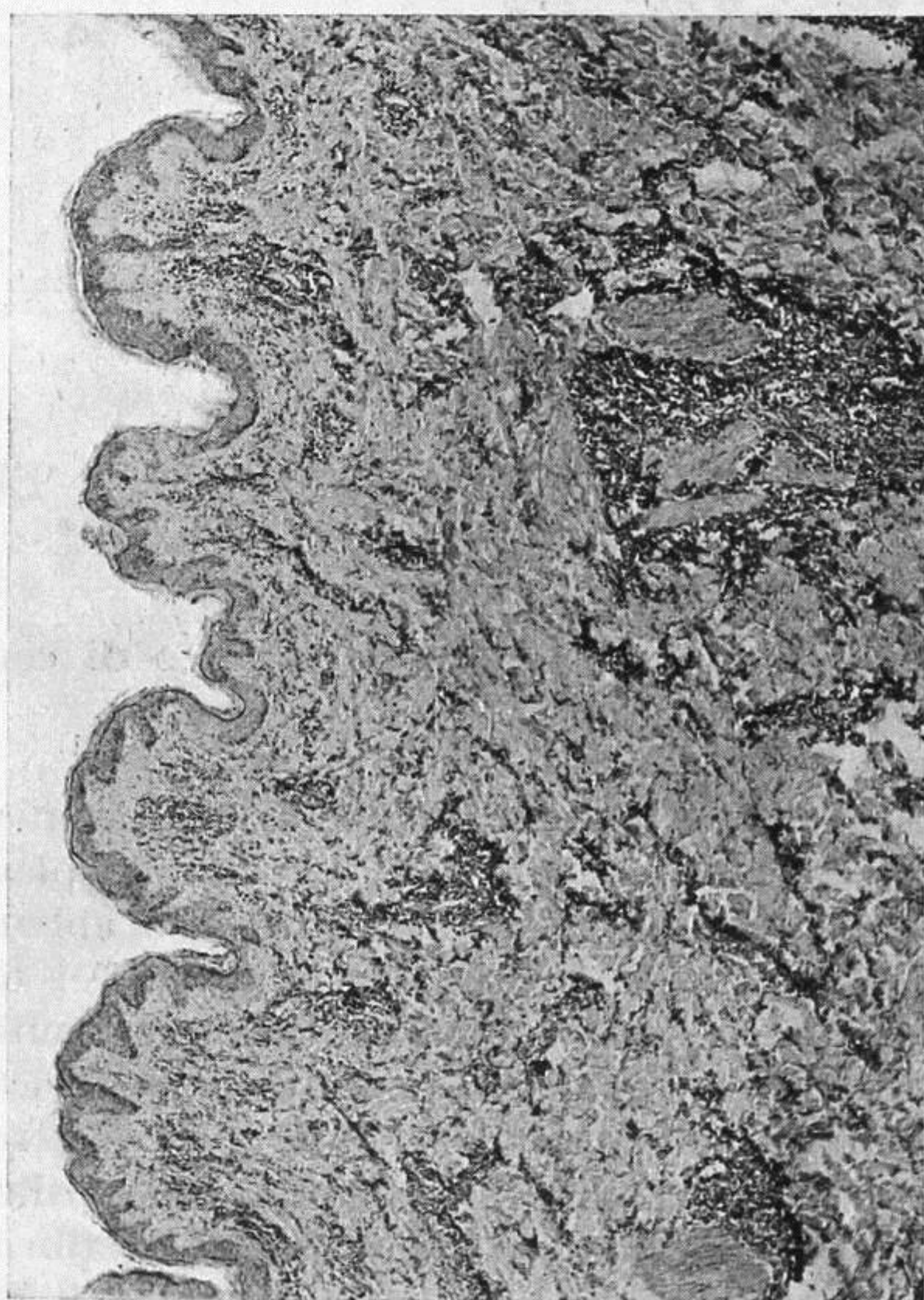



FIG. 5. — Infiltrato leucemico della cute: sotto le papille epidermiche si rinvengono numerosi nidi linfoidi.

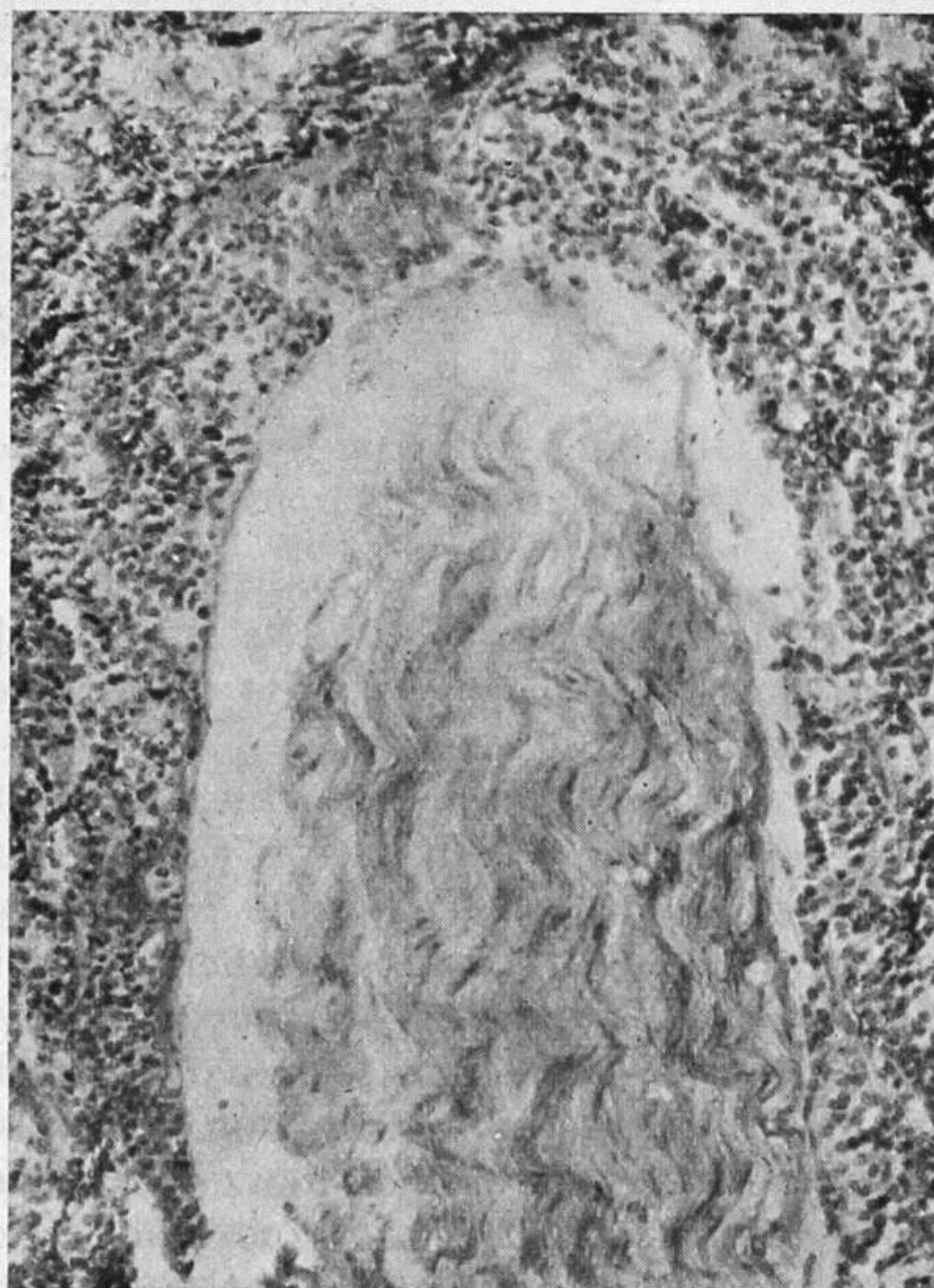
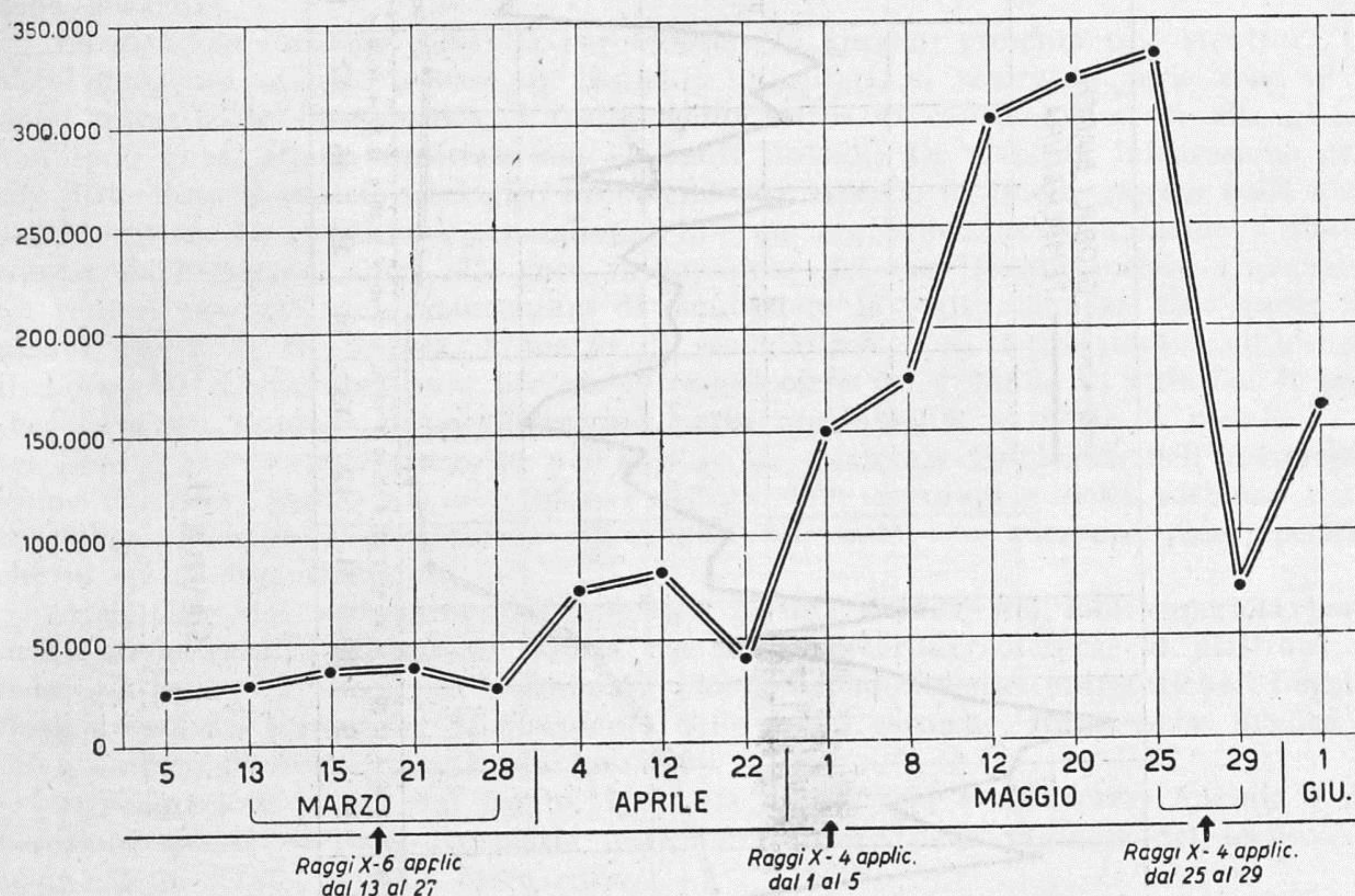



FIG. 6. — Nodo leucemico: gli elementi linfoidi si dispongono attorno a un ramo nervoso.

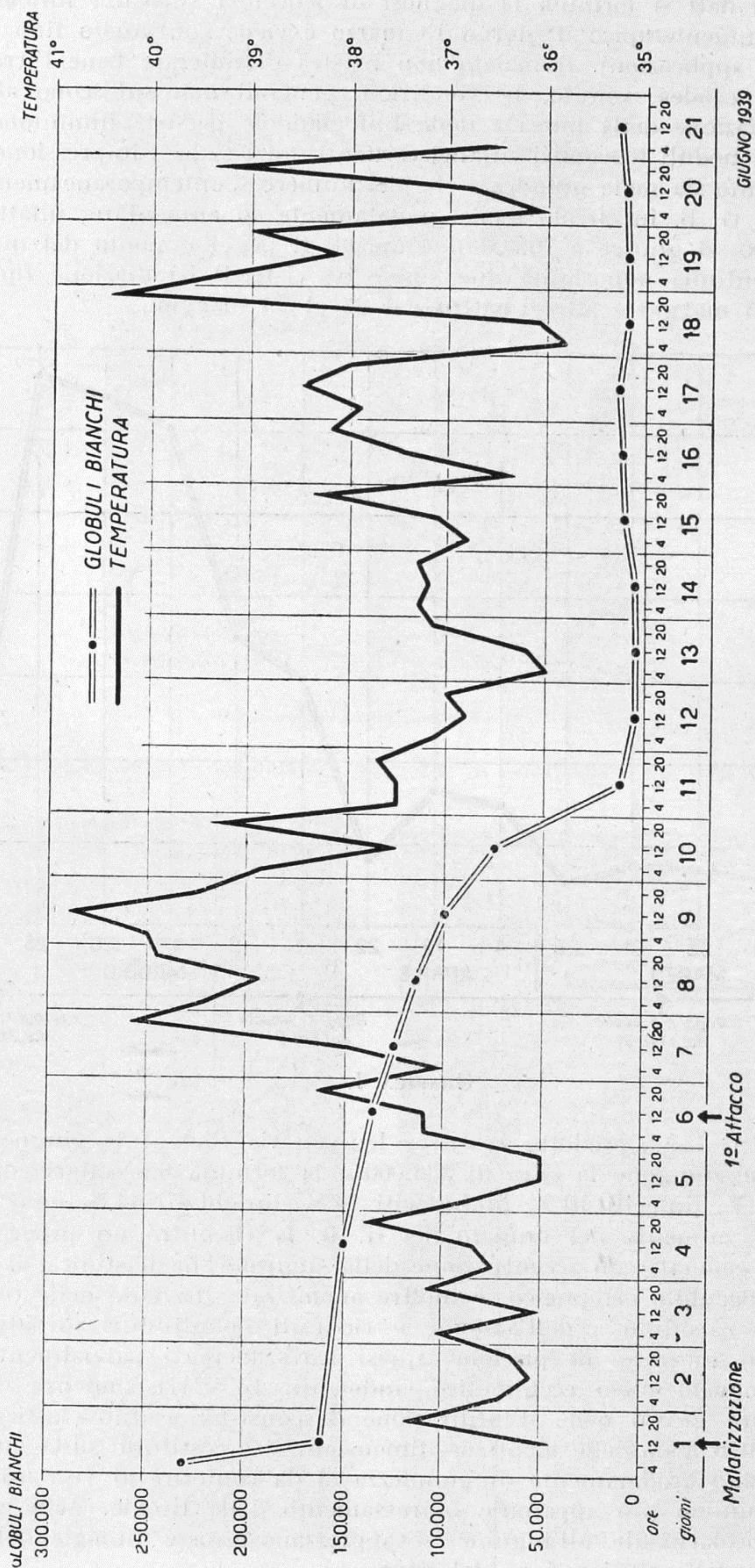
un nodulo leucemico circondato da capsula connettivale sottile, si vedono diversi rami nervosi inglobati in un ammasso di elementi linfoidi.

La biopsia di una linfoglandola cervicale, eseguita il 20 marzo, ha dato il seguente risultato: linfoglandola a struttura omogenea linfocitaria con ricca infiltrazione della capsula e dei tessuti circostanti e con segni di reazione connettivale.

In base a tali dati si formula la diagnosi di leucemia subacuta linfoide. Si inizia il trattamento roentgenterapico il giorno 13 marzo e viene continuato fino al 27 marzo con complessive 6 applicazioni. Il malato non mostra di tollerare bene l'irradiazione; si lagna di capogiri, cefalea, vomito. Le condizioni generali non subiscono alcun miglioramento; la tumefazione della milza e delle linfoglandole persiste immutata come pure non regrediscono i noduli leucemici cutanei esistenti, anzi si ha l'impressione in un progressivo loro aumento sia nella grandezza che nel numero. Contemporaneamente si osserva che il numero dei G. B. in circolo tende gradatamente ad aumentare; infatti dalla cifra di partenza (26.000) si giunge a 70.400 il 4 aprile. Il peggioramento del quadro clinico ed ematologico continua nonostante due successivi cicli di irradiazione (quattro applicazioni dal 1° al 5 maggio e altre quattro dal 25 al 29 maggio).

Grafica I.

Nella grafica n. 1 è riprodotta la curva leucocitaria fino al 1° giugno; in data 25 maggio i G. B. raggiungono la cifra di 333.000 e la formula leucocitaria dà: neutrofili 18 %, monociti 11 %, linfociti 10 %, prolinfociti 14 %, linfoblasti 44 %, emocitoblasti 3 %. All'impressionante aumento del numero dei G. B. fa riscontro un progressivo decadimento dello stato generale con accentuazione della sindrome mediastinica; il malato tiene costantemente il decubito ortopnoico; è inoltre anemizzato. La cute delle regioni lombosacrali, del cuoio capelluto e dell'addome è ricca di noduli duri, ovoidali, qualcuno della grandezza di un uovo di piccione, quasi tutti aderenti parzialmente agli strati superficiali, di colorito rosso ecchimotico, indolenti. In corrispondenza della guancia sinistra si nota un grosso nodo d'infiltrazione di consistenza duro-elastica, spostabile, indolente, e un altro nodo delle identiche dimensioni si è costituito sulla guancia destra; entrambi aumentano gradatamente di grandezza sì da conferire al viso un aspetto paffuto. Il collo è tumido con apparente ingrossamento della tiroide. Nelle varie stazioni linfatiche e particolarmente all'inguine si apprezzano grosse linfoglandole dure spostabili. Edema scrotale, semierezione del pene.

In tali condizioni, constatato l'insuccesso della roentgenterapia, si decide di tentare la malarizzazione artificiale; il 1° giugno si iniettano nello spessore dei glutei 5 cc. di sangue parassitifero di terzana benigna, fornitoci dall'Istituto di Malariologia. Il 1° at-

tacco malarico ha inizio il 6 giugno, lo striscio di sangue dimostra la presenza di schizonti di « plasmodium vivax ». Già nel periodo di incubazione il numero dei G. B. mostra la tendenza a diminuire, ma dopo il primo attacco la discesa della cifra leucocitaria si fa evidentissima; al 5º giorno dall'inizio degli attacchi (11º dall'inoculazione) si osserva una brusca caduta che porta il numero dei G. B. a 12.000. In seguito il tasso leucocitario si mantiene entro limiti normali o anche subnormali (fino a 3.800) come chiaramente dimostra la grafica n. 2.

GRAFICA II.

La temperatura mantiene per qualche giorno un andamento irregolare continuo con cuspidi massime da 39°,7 a 40°,4; poi si hanno due giorni di lievissime elevazioni termiche e quindi la curva febbrile riacquista il carattere irregolare continuo. L'infermo riferisce di sentirsi assai meglio; il respiro è più libero e il decubito non è ortopnoico, il turgore delle giugulari e la tumefazione del collo assai meno marcati. In pari data si rileva la scomparsa quasi totale degli infiltrati leucemici del cuoio capelluto, delle guancie, della regione anteriore dell'addome e della regione lombosacrale; qualche nodulo ancora persistente è di volume notevolmente ridotto, e si presenta rammollito e quasi inapprezzabile. Si nota inoltre diminuzione modica delle tumefazioni linfoglandolari accessibili, specialmente inguinali. Il versamento pleurico bilaterale persiste pressochè invariato; come nel passato si pratica la toracentesi che dà esito a liquido lievemente ematico con caratteri microscopici sovrapponibili ai precedenti reperti.

Abbiamo voluto esaminare istologicamente un linfoglandola durante l'infezione malarica e quando marcati erano gli effetti di questa sul quadro ematologico e clinico della leucemia.

La glandola linfatica prelevata per biopsia (15 giugno) presenta una struttura piuttosto omogenea essendo a base di elementi linfocitari; si osservano varie zone di reazione interstiziale fibroblastica, i tratti molto sottili di capsula aderenti alla glandola non sono quasi affatto infiltrati con elementi linfoidi. La mancata infiltrazione capsulare differenzia il reperto istologico linfoglandolare odierno da quello rlevato nella biopsia del 20 marzo. Le condizioni generali dell'infermo segnavano, come abbiamo detto, una ripresa soddisfacente. Oltre alle cure sintomatiche del caso (cardiocinetici, ricostituenti, toracentesi ripetute) non mancammo di combattere lo stato anemico, che specie negli ultimi giorni si accentuava, a mezzo di emoblastina e di ferro ridotto all'idrogeno. Il giorno 20 si somministrava per via intramuscolare un grammo di chinino. Il giorno successivo un improvviso peggioramento porta rapidamente a morte il malato.

Esame necroscopico (eseguito nell'Istituto di Anatomia Patologica dell'Università di Roma dal dott. Lelli): Anemia intensa diffusa delle meningi e della sostanza nervosa encefalica. Pleurite siero-fibrinosa emorragica bilaterale con aderenze pleuro-pericardiche in via di organizzazione.

Atelettasia dei lobi polmonari inferiori. Edema modico dei lobi superiori parzialmente atelettasici. Infiltrazione diffusa nel sacco percardico aderente al piastrone sternale. Linfoglandole degli ili polmonari piccole, modicamente antracotiche. Degenerazione grassa del miocardio. Sfiancamento delle cavità cardiche. Idropeascite modica. Tumore cronico di milza riacutizzato (gr. 720).

Degenerazione grassa del fegato. Ipoplasia dei surreni e dell'aorta. Anemia e degenerazione grassa di reni. Iperplasia testicolare. Idrope della vaginale del testicolo con edema dello scroto. Midollo osseo rosso.

Si preleva un frammento pleuro-polmonare il quale istologicamente dimostra: pleura ispessita ricoperta da essudato fibrinoso infiltrata diffusamente da elementi linfoidi i quali si estendono anche negli spazi interlobulari ed interalveolari sottostanti. Un frammento della massa d'infiltrazione mediastino-pericardica all'esame istologico presenta: infiltrazione linfocitari diffusa in uno stroma connettivale fibroso lasso.

(Gli esami istologici si debbono alla cortesia del prof. Vernoni).

Il quadro clinico ed ematologico del caso esposto non avrebbe bisogno di analitiche considerazioni illustrative sul processo leucemico se non fosse per la presenza di alcune particolarità insolite che meritano già di essere sottolineate quale contributo casistico e per il fatto che proprio in tale settore potemmo dimostrare una decisa singolare sensibilità all'infezione malarica. Da quest'ultimo punto di vista sarà opportuno, per la miglior comprensione dell'argomento che risponde ai fini del presente lavoro, vale a dire l'influenza che la malarizzazione ha esercitato sul processo leucemico, richiamare alcuni concetti fondamentali che modernamente dominano nel campo della patogenesi delle leucemie.

Uno degli aspetti clinici più appariscenti era rappresentato nel caso nostro dagli infiltrati leucemici cutanei che in varia forma e grandezza occupavano le più svariate sedi, dal cuoio capelluto al viso, all'addome, alla regione lombo-sacrale. Si tratta di nodosità dermo-ipodermiche che talora prendono l'aspetto di tumoretti veri e propri, di consistenza duro-elastica, indolenti, discretamente spostabili nel sottocutaneo ma aderenti più o meno alla cute che appare normale o più spesso di colorito rosso-bluastro. È noto che le manifestazioni cutanee in corso di leucemie più specialmente del tipo linfoide presentano uno spiccato polimorfismo; alcune sono considerate tipiche dei processi leucemici (papule, noduli, tumoretti) altre invece assumono forma di dermatosi varie non specifiche. Gaté e Cuilleret hanno recentemente (1937) portato all'argomento un ulteriore contributo illustrando tre casi del genere in cui fu possibile osservare tutta la gamma delle alterazioni leucemiche della cute; nel primo caso si notava una eritrodermia, il secondo caso presentava pruriti con lesioni da grattamento, piodermiti e manifestazioni a tipo eritemato-polimorfo associati a tumori leucemici del volume di un pisello, il terzo infine dimostrava lesioni cutanee a tipo di eritema polimorfo febbrile e una dermatite alle regioni boccale e anale.

I leucemidi, come vengono comunemente chiamati i tumoretti cutanei leucemici, raggiungevano nel nostro infermo un numero veramente cospicuo, specialmente sull'addome e sulla regione lombo-sacrale; alcuni di essi non superavano le dimensioni di un pisello, altri arrivavano fino alla grandezza di una noce (alla nuca e ai pomelli). L'esame istologico di uno di tali noduli dimostrava, come già abbiamo riferito, l'esistenza di un agglomerato di elementi linfoidi che in un tratto si disponevano attorno a rami nervosi infiltrandone la guaina. A proposito di alterazioni cutanee è importante segnalare il fatto che nel nostro caso i tratti di cute corrispondenti alle linfoglandole presentavano lesioni istologiche, anche se clinicamente nulla era rilevabile. La figura n. 5 si riferisce precisamente alla cute soprastante ad una glandola linfatica: si vedono bene al disotto delle papille epidermiche nidi linfoidi insinuati nello spessore del derma. La provenienza di questi ultimi focolai di infiltrazione è facilmente intuibile ove si pensi che gli elementi linfoidi, i quali si stipano in seno al tessuto linfoglandolare omogeneizzato, estesamente infiltrano la capsula e sconfinano nettamente nel connettivo adiposo circostante (fig. 4). Ora se la presenza dei nidi linfoidi nei tratti di cute contigua alla gl. linfatica trova la sua più plausibile interpretazione istogenetica nel carattere palesemente infiltrante aggressivo del processo leucemico, altra ipotesi è necessario evidentemente invocare per spiegare la formazione dei nodi leucemici che in così gran numero e nelle sedi più diverse infiltravano la cute e il sottocutaneo. L'istogenesi dei leucemidi riflette le stesse incertezze e disparità di vedute che offre la patogenesi delle leucemia, e in particolar modo le forme acute. Senza voler entrare nei dettagli delle lunghe discussioni già da tempo accese e non ancora spente circa la natura intima del processo leucemico, non possiamo tralasciare di accennare che proprio nel campo delle leucemie acute esistono numerosi argomenti che da alcuni autori sono stati portati a sostegno della natura neoplastica della malattia. Lo Sternberg, come è noto, nega l'esistenza di vere leucemie acute; egli sostiene che le cosiddette leucemie acute non presentino che reazioni

leucemoidi settiche, mentre le forme linfocitarie a grosse cellule linfoidi andrebbero a costituire un gruppo particolare cui fu dato, per le affinità con i processi linfosarcomatosi, il nome di leucosarcoma. Ebbene, come nel leucosarcoma di Sternberg, anche nel nostro caso abbiamo rilevato il carattere infiltrante e aggressivo della proliferazione cellulare, abbiamo riscontrato all'esame autoptico la presenza di una massa eterotopica simile a tumore a sede mediastino-pericardica e infine esisteva una disseminazione di tumoretti cutanei della stessa natura. Per quel che concerne l'istogenesi dei leucemidi, secondo la dottrina neoplastica si tratterebbe di processi metastatici. Fu obiettato però che la metastasi non è fenomeno esclusivamente riservato alle neoplasie, essendo anche riscontrata nei processi iperplastici la tendenza alla diffusione lungo le vie sanguigne e linfatiche. I concetti patogenetici dominanti attribuiscono alle formazioni nodulari leucemiche una prevalente genesi locale autoctona, pur senza escludere del tutto l'origine metastatica. Si ammette infatti che nel processo iperplastico vengono coinvolte entrambe le unità anatomiche che compongono il tessuto ematopoietico, e precisamente non soltanto gli emocitoblasti, elementi parenchimali a funzione citoematogena attuale, localizzati in organi specifici (milza, midollo osseo, gl. linfatiche), ma anche gli emoistioblasti, elementi istioidi o cellule fisse reticolo-endoteliali a funzione citoematogena latente, situati nei connettivi, nei periteli e negli endoteli dei vasi. Emoistioblasti ed emocitoblasti, nel processo leucemico, entrano in tumultuosa illimitata proliferazione, e mentre talora perdono assolutamente la capacità di differenziarsi nei due sensi, linfoide e mieloide (sindrome emocitoblastica) talaltra invece manifestano un orientamento esclusivamente linfoide o mieloide (leucemia linfoblastica e leucemia mieloblastica). La reviviscenza della funzione citoematogena embrionaria da parte delle cellule mesenchimali, con possibilità evolutive perfettamente sovrapponibili a quelle degli emocitoblasti, costituisce secondo le moderne vedute la base patogenetica dei nodi leucemici eterotopici.

Dovendo inquadrare le caratteristiche ematologiche e cliniche del caso che ci occupa, crediamo opportuno seguire la classificazione delle leucemie acute proposta da Di Guglielmo, nella quale sono contemplate tre forme. Nella prima forma a decorso acutissimo (da 2 a 15 giorni) predominano nel reperto ematico gli emocitoblasti e perciò è appropriata la definizione di leucemia emocitoblastica o meglio sindrome emocitoblastica in quanto non si riscontra alcun particolare orientamento nè verso la serie mieloide nè verso la serie linfoide. La seconda forma è caratterizzata dal decorso acuto (da 2 settimane a 2 mesi) e da un reperto ematico in cui prevalgono mieloblasti: leucemia mieloblastica o linfoblastica. La terza forma presenta un decorso subacuto che va oltre i due mesi e dal punto di vista ematologico offre la contemporanea presenza di tutte le forme immature della serie mieloide (= leucemia subacuta mieloide) o della serie linfoide (= leucemia subacuta linfoide). In base a tale classificazione il nostro caso andrebbe a far parte del terzo gruppo; abbiamo infatti rilevato un decorso subacuto, della durata complessiva di mesi cinque dal presunto inizio del male, ed ematologicamente si notava la presenza in varie proporzioni degli elementi della serie linfoide con diverso grado di immaturità.

Le modificazioni apportate dall'infezione malarica sul quadro ematolo-

gico e clinico della leucemia risultano evidenti dall'esposizione del caso. Noi abbiamo voluto riprodurre nelle grafiche I e II il comportamento dei leucociti in rapporto alla röntgen e malario-terapia. Nella prima grafica si rileva come il trattamento con Raggi X, in complessive 14 applicazioni ripartite in tre cicli più o meno distanziati tra di loro, non riuscì ad arrestare — non siamo autorizzati ad affermare che lo abbia provocato — l'aggravamento dei segni ematologici e clinici. Il numero di G. B. pur con ampie oscillazioni dalla cifra iniziale di 26.000 segue una continua impressionante ascesa toccando anche la cifra di 333.000; in pari tempo si poteva notare l'aumento di numero e grandezza degli infiltrati leucemici cutanei. La seconda grafica ci mostra invece l'abbassamento progressivo, rapido e talora brusco del livello leucocitario che porta a valori normali e anche subnormali (3.800). Tale diminuzione per la sua entità non può essere certamente paragonata alle oscillazioni che talora spontaneamente si verificano all'infuori di processi flogistici accidentali o provocati; essa è indubbiamente legata alla infezione malarica tanto più in quanto contemporaneamente all'azione sul numero dei G. B. in circolo potemmo osservare e documentare una precoce influenza sugli infiltrati leucemici della cute e, sebbene in grado modesto ma tuttavia evidente, sullo stato linfoglandolare. Come fu detto nell'esposizione del caso, i tumoretti cutanei fin dai primi giorni dall'inoculazione della malaria (otto giorni appena) presentavano modificazioni marcate nella consistenza che si faceva molliccia e nel volume, tanto che per la maggior parte divenivano ben presto inapprezzabili alla palpazione. Le modificazioni istologiche prevedibili in seno al tessuto linfoglandolare furono da noi espressamente indagate praticando la biopsia di due gl. linfatiche ad infezione malarica accertata: l'esame istologico, mentre ha confermato i rilievi precedenti circa la struttura della gl. che appare uniforme per la presenza di elementi linfoidi, ci ha permesso inoltre di rilevare un dato di notevole importanza quale è quello della mancata infiltrazione capsulare. Tale reperto potrebbe, a stretto rigore, considerarsi accidentale e perciò privo di riferimenti significativi con l'infezione malarica provocata; si potrebbe ritenere in altri termini che le gl. linfatiche, cadute sotto l'osservazione istologica, già prima dell'inoculazione della malaria presentassero una capsula rispettata dall'invasione delle cellule linfatiche. Ma se si considera che l'esame istologico venne praticato quando già così marcate erano le modificazioni apportate dalla malaria non soltanto sugli infiltrati cutanei nodulari ma anche sullo stesso volume delle linfoglandole, e inoltre che non una ma due glandole furono contemporaneamente esaminate istologicamente, bisogna ammettere che l'assenza d'infiltrazione della capsula devesi riportare con ogni verosimiliglianza ad una specifica azione esercitata dalla malaria (attraverso un meccanismo che sarà più avanti discusso) sul processo leucemico a livello dell'infiltrazione linfoglandolare, la cui analogia con il riscontro obiettivo a carico dei noti cutanei appare evidente e significativa.

Riguardo alle condizioni generali già riferimmo nella storia clinica un miglioramento in rapporto alla malaria. Ora, per quanto la dimostrazione ne sia notevolmente ardua o addirittura impossibile per ragioni tecniche (pleurite complicante ecc.) dopo quanto abbiamo detto non è azzardato pensare che l'influenza riduttrice esercitata così chiaramente sullo stato dell'infiltrazione

cutanea e linfoglandolare abbia potuto svolgersi anche in profondità, e precisamente in corrispondenza della massa d'infiltrazione mediastino-pericardica. Tale supposizione viene convalidata nel nostro caso dal rilievo clinico di una apprezzabile diminuzione dei segni di ingombro mediastinico.

Le obiettive constatazioni che abbiamo fatte circa l'impressionante modificazione del quadro ematologico e clinico del processo leucemico rivestono un interesse biologico che non può essere infirmato dalle considerazioni relative alla transitorietà dei risultati ottenuti dai vari autori nella totalità dei casi in cui un esito positivo fu determinato dalla terapia malarica. Nel nostro caso è doveroso aggiungere che alla 15ª giornata dall'inizio degli attacchi malarici si ebbe a deplorare la morte dell'infermo proprio quando si era delineato il miglioramento. A questo proposito si deve osservare che le condizioni cardiocircolatorie si trovavano alquanto compromesse già prima che venisse inoculata la malaria, come è provato dall'esame elettrocardiografico. È ragionevole sospettare che l'anemia legata all'infezione malarica, soltanto di poco migliorata con la terapia antianemica precocemente instaurata, abbia reso ancor più difficile la nutrizione miocardica. Altrettanto vero è però che l'evoluzione tumultuosa del processo leucemico nel caso nostro non lasciava alcun dubbio su una morte a brevissima scadenza. Nessuna illusione quindi era lecito nutrire sul fatale esito della malattia, quando decidemmo di tentare la malarizzazione, la quale pertanto non poteva proporsi che un fine di esperimento biologico e solo limitatamente, e con molte riserve, di ultima risorsa terapeutica, essendo rimasta assolutamente infruttuosa la röntgenterapia.

Nella parte generale del presente lavoro già accennammo come dall'esame delle osservazioni consegnate alla letteratura era possibile rilevare un diverso contegno del tessuto leucemico di fronte alla röntgen- e malario-terapia in evidente rapporto con la forma ematologica e clinica della leucemia: alla scarsa o nulla influenza della irradiazione faceva contrasto l'azione sensibile esercitata dall'infezione malarica nel campo delle leucemie acute. È precisamente quanto abbiamo visto verificarsi nel caso nostro — non ci risulta che siano stati fatti altri tentativi di malarioterapia nella leucemia acuta linfatica —, il quale sotto questo aspetto merita di essere avvicinato al caso primo di Lucherini concernente un giovane soggetto affetto da leucemia mieloide subacuta.

L'influenza dell'infezione malarica sul tessuto leucemico è stato oggetto di particolare indagine soprattutto nello studio di Lucherini il quale reca anche una interessante documentazione anatomo-istologica.

Il primo quesito che ci si prospetta, quando si vogliano esaminare i risultati della malarizzazione, concerne il ruolo che si deve attribuire alla malaria nel novero delle altre malattie suscettibili di apportare miglioramenti sintomatici nella leucemia. Le osservazioni Kraus (eresipela), di Müller (pleuropolmonite), di Prodi, Schupfer (tubercolosi) ecc., ci consentono di stabilire che le malattie infettive intercorrenti, e specialmente quelle a decorso cronico o subacuto, lasciano spesso inalterato il quadro leucemico mentre nel caso della malaria i risultati sono quasi costanti e senza confronto più netti (come nei casi di Rosenow, Macfesie, di Schupfer, nel caso I di Lucherini, caso I di Fontana e nel caso nostro).

Che il miglioramento non debba addebitarsi esclusivamente alla iperpi-

ressia è facile dimostrare ove si ponga mente al fatto che nelle leucemie acute quasi costantemente si hanno rialzi termici talora notevoli mentre la leucocitosi pur essendo moderata non registra di regola tassi normali e tanto meno subnormali quali si ottengono con l'intervento malarioterapico. È stato inoltre notato (Lucherini), e il nostro caso lo conferma, che l'abbassamento della cifra leucocitaria si manifesta in grado anche sensibile già nel periodo di incubazione dell'infezione malarica, pur divenendo assai più rapido e brusco con l'inizio degli attacchi malarici.

Con tutta probabilità la ragione intima delle modificazioni apportate dalla malaria sul quadro leucemico va ricercata nell'attività biologica del plasmodium; attività che si esercita in seno ai tessuti specifici, di cui tosto diremo, con meccanismi molteplici e per una durata corrispondente alla vita del plasmodium stesso. Ciò spiega perchè l'interruzione spontanea o provocata dell'infezione malarica coincide col ritorno graduale allo stato ematologico e clinico di partenza.

L'esame isto-patologico praticato nel primo dei suoi casi indusse Lucherini ad ammettere che la malaria agisse non solo attraverso modificazioni funzionali del tessuto e organi emopoietici, ma anche « in quanto riesce più o meno parzialmente ad influenzare quella unità biologica che è l'apparato reticolo-endoteliale ». Questo A. avendo constatato una intensa fagocitosi esercitata dagli elementi reticolari dei gangli linfatici, dalle cellule di Kupfer e dalle cellule del reticolo della milza, avanza l'ipotesi che nella leucemia si determini in conseguenza dell'infezione malarica un eccitamento del sistema reticolo-endoteliale e particolarmente di una delle sue funzioni principali quale è quella emocateretica.

Che il sistema reticolo-endoteliale sia veramente compromesso nell'infezione malarica è un fatto ormai generalmente ammesso, tanto che modernamente si tende a collocare la malaria fra le reticolo-endoteliosi infettive. Ma del tutto recentemente nuova importanza ha acquistato il S. R. E. nella malaria dopo gli studi di Raffaele che hanno fornito la prova di uno sviluppo apigmentato degli sporozoiti nelle cellule reticolo-endoteliali; verrebbe così a realizzarsi un ciclo monogonico primario, in accordo con l'ipotesi a suo tempo emessa da James sulla esistenza di un ciclo eso-eritrocitico dei parassiti malarigeni e con l'ipotesi del nostro Golgi che in tempi più remoti intravedeva la possibilità di sviluppo dei plasmodi nei leucociti e nelle cellule dei tessuti. L'orientamento in tal senso della patologia della malaria getta una luce nuova in alcuni settori rimasti finora di ardua interpretazione (fenomeno della recidiva, resistenza alla terapia ecc.) ma presenta anche un interesse particolare da un punto di vista più strettamente ematologico. A noi preme rilevare che in base a tali vedute, che attendono evidentemente ulteriori precisazioni, delucidazioni e conferme, la partecipazione del S.R.E. nell'infezione malarica diverrebbe attiva, per diretta azione del plasmodio in un suo particolare ciclo evolutivo. I richiami dottrinali da noi fatti nel corso della illustrazione patogenetica del nostro caso e le brevi notizie ora riferite circa il moderno inquadramento dell'infezione malarica costituiscono la necessaria premessa per l'interpretazione dei rapporti intercorrenti fra malaria e leucemia, i quali appunto, a nostro avviso, non rappresentano in ultima analisi che la risultante di modificazioni del S. R.E. in talune delle sue complesse funzioni.

L'influenza esercitata dall'infezione malarica sul quadro clinico ed ema-

tologico (nel caso nostro) si può compendiare nei due seguenti fenomeni più salienti: diminuzione dei G. B. in circolo, fino a raggiungere tassi normali o subnormali, e riduzione fino alla scomparsa degli infiltrati leucemici della cute. Che la distruzione dei leucociti circolanti si svolga nel sangue stesso, come ritiene Fränckel, è anche possibile, ma con ogni verosimiglianza la principale sede leucolitica deve ricercarsi, almeno per quel che concerne la malaria, negli elementi reticolo-endoteliali la cui funzione emocateretica si dimostra notevolmente esaltata (Lucherini). Analogamente bisogna ammettere che un processo leucolitico debba svolgersi in seno ai nodi leucemici stessi, probabilmente ad opera del R. E. (inteso in senso largo). Ma il problema non può essere riguardato soltanto dal punto di vista del destino dei G. B., siano essi già espressi in circolo o trattenuti in ammassi costituenti i nodi leucemici; esiste un altro aspetto, ben più importante, che concerne il ritmo della proliferazione cellulare leucemica a livello del tessuto emopoietico ed extraemopoietico. In altri termini è da proporsi il quesito se accanto alla distruzione dei G. B. intervenga o meno un blocco del S. R.E. nel senso di una inibizione della tumultuosa attività citoformativa leucemica.

D'altronde, un argomento che limita, quanto meno, considerevolmente la portata del fattore leucolitico nel meccanismo di normalizzazione del tasso leucocitario ci è fornito dallo studio dell'eliminazione di acido urico con le urine: i valori della uricuria da noi controllati in coincidenza con le brusche modificazioni ematologiche non vanno oltre i limiti consueti.

Tentativi terapeutici diretti a frenare la iperfunzione leucopoietica del S. R. E. sono segnalati nel campo della leucemia cronica.

Sono note le vicende del cosiddetto « blocco » del reticolo-endotelio, la cui possibilità è stata gravemente scossa da quando si potè dimostrare che l'assunzione di particelle elettro-negative può indurre una stimolazione dell'attività cellulare anzichè una soppressione (su questo fenomeno si fonda la terapia a base di sostanze proteiche e di metalli colloidali), che inoltre per l'estensione modernamente ammessa del complesso cellulare reticolo-endoteliale, è erroneo parlare di blocco completo, poichè alla esclusione di alcune province fa riscontro la possibile reviviscenza funzionale compensatoria di elementi mesenchimali di riserva (emoistioblasti di Ferrata); che infine la paralisi di una delle attività funzionali può coesistere con l'esaltazione di altre funzioni riconosciute agli elementi del S. R. E.

Per quanto il termine di blocco (o saturazione) includa il concetto in certo senso meccanico della assunzione di granuli a varia struttura e grandezza (vadano essi incontro a processi di assorbimento digestivo o permangano in seno alle cellule anche per lungo tempo quali ospiti apparentemente inalterati (come vuole il Cesa-Bianchi), pure si continua a parlare anche oggi di blocco nel significato e nei limiti modernamente ammessi. Ritornando al quesito più sopra posto, non è facile fornire la dimostrazione diretta che l'infezione malarica influenzi l'attività moltiplicatrice del tessuto leucemico, emopoietico ed extra-emopoietico. Tuttavia qualche indizio è possibile rilevare in favore di tale ipotesi. Già intanto non appare pienamente soddisfacente la concezione che l'essenza del fenomeno risieda tutta in un processo leucolitico rimanendo del tutto inalterato il ritmo iperplastico; bisognerebbe ammettere, per spiegare la normalizzazione (quantitativa) dei G. B. circolanti e la scomparsa o riduzione dei nodi leucemici, che la distruzione dei leucociti in circolo e nei tessuti si verifichi già quasi al momento della loro nascita. E

poi giova ricordare che in talune osservazioni si è potuto assistere alla modificazione non soltanto quantitativa ma anche qualitativa del quadro ematologico, il che non è concepibile senza l'intervento di un fattore normalizzatore della funzione emopoietica.

Tali considerazioni ci inducono a ritenere probabile che l'azione della malaria sul processo leucemico si esplichi fondamentalmente attraverso modificazioni intime del sistema reticolo-endoteliale, seguendo verosimilmente due direttive, stimolazione della funzione fagocitaria e inibizione della funzione emocitopoietica. Sulla intensità e durata di siffatta azione è già stato detto, come pure abbiamo a diverse riprese rilevato che l'influenza dell'infezione malarica è particolarmente manifesta nelle forme leucemiche in cui gli elementi cellulari neoformati (sia del tipo linfoide che del tipo mieloide) più si avvicinano nella scala di maturazione alle cellule indifferenziate.

RIASSUNTO.

L'A. ha studiato l'influenza della malarizzazione in un caso di leucemia subacuta linfoide con multipli infiltrati viscerali e soprattutto cutanei; la cifra leucocitaria che malgrado tentativi röntgenterapici raggiungeva i 333.000 G. B. si è vista discendere in seguito all'infezione malarica rapidamente a tassi normali e subnormali, nel mentre che si assisteva alla quasi totale scomparsa dei leucemidi.

In base ad argomentazioni varie l'A. ritiene che l'azione della malaria molto verosimilmente si esplichi attraverso modificazioni del sistema reticolo-endoteliale consistenti in una stimolazione della funzione fagocitaria e inibizione della funzione emocitopoietica.

BIBLIOGRAFIA

BÉTANCÉS. Hematologica, p. 196, 1920.
DE LUCA. Riforma Medica, pag. 1207, 1933.
FERRATA. Hematologica, 1921.
FRAENCKEL. Deut. med. Woch., 1895, n. 39.
GATÉ J. e CUILLERET P. Journal de Méd. de Lyon, 1937.
JAMES S. P. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg., 263-290, 1937.
KRAUS. Prager med. Woch., nn. 41-42; e Beitr. z. inn. Med., Wien, 1900.
LUCHERINI. Policl., Sez. Prat., 1925.
ID. Policl., Sez. Med., 1927.
GOLGI. *Gli studi di Camillo Golgi sulla malaria.* Roma, Pozzi, 1929.
MACFESIE I. W. Annals of Trop. Medic. and Parasit, 1920.
MÜLLER H. F. Deut. Archiv. f. Med., 1891 e 1892.
PASCHKIS K. Mediz. Klinik, n. 26, 1933.
PRODI Riforma Medica, 22 luglio 1903.
RAFFAELE G. Rivista di Malariologia, 185-198, 1937.
RICHTER. CHARITÉ- Annalen, vol. XXI, 1895.
ROSENOW G. Deut. med. Woch., 1070-1072, 26 settembre 1918.
SERRA e SORGE. La medic. Internz., maggio 1932.
SCHUPFER F. Policl., Sez. med. 1905, aprile (nota II).
VILLA. Hematoogica, Vol. V, 1924.
ID. Hematologica, Vol. V, 1924.

Roma, 1941 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier. C. FRUGONI, dir. — A. POZZI, resp.

Volume XLVIII Roma, 1° Marzo 1941 - XIX Num. 3

“IL POLICLINICO”

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

PREZZI D'ABBONAMENTO ANNUO AL «POLICLINICO» PER IL 1941

Singoli:	Italia	Estero	Cumulativi:	Italia	Estero
(1) ALLA SOLA SEZIONE PRATICA (settimanale)	L. 80 —	L. 125	(2) ALLE DUE SEZIONI (pratica e medica) . .	L. 125	L. 180
(1-a) ALLA SOLA SEZIONE MEDICA (mensile) .	L. 60 —	L. 70	(3) ALLE DUE SEZIONI (pratica e chirurgica)	L. 125	L. 180
(1-b) ALLA SOLA SEZIONE CHIRURGICA (mensile)	L. 60 —	L. 70	(4) ALLE TRE SEZIONI (prat., med. e chir.)	L. 165	L. 220

Un numero separato della SEZIONE MEDICA o della CHIRURGICA L. 6; della PRATICA L. 4,00

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA

Direttore: Prof. CESARE FRUGONI.

Il potere diastasico del siero di sangue nelle anemie.

Dott. ARMANDO GUARNASCHELLI-RAGGIO.

Le ricerche eseguite sul comportamento del potere diastasico del siero di sangue nelle varie affezioni, benchè numerose, non hanno portato a risultati univoci e perciò il valore diagnostico della ricerca è rimasto molto limitato. Ciò è in parte senza dubbio dovuto a due fattori e precisamente alla grande diversità delle tecniche usate, per cui i risultati sono difficilmente raffrontabili, e all'ignoranza sull'origine del fermento nel siero e sui suoi meccanismi di regolazione. A questo proposito bisogna ricordare però che oggidì la maggioranza degli autori ritiene che il pancreas sia la maggiore fonte della diastasi ematica, pur senza disconoscere l'importanza delle ghiandole salivari — parotidi in ispecie —, dell'intestino, del fegato (2-4-5) e, secondo le ricerche di Sirolli (18), anche della milza. Infatti se da una parte sperimentalmente si è visto che la legatura del dotto pancreatico e le pancreatiti da iniezioni di bile in detto dotto si accompagnano a notevoli aumenti della diastasemia e parimenti che l'iniezione sottocutanea di acetilcolina non provoca un aumento dei valori sierici del fermento se eseguita su animali pancreatectomizzati (4), d'altra parte si è visto che la pancreatectomia induce un abbassamento solo temporaneo della diastasemia (4-8).

Come abbiamo detto le applicazioni della ricerca del potere diastasico nel siero di sangue sono molto limitate, tanto che autori appartenenti alla scuola di Gasbarrini (9), cioè ad una scuola che particolarmente ha studiato l'argomento, si sentono autorizzati a concludere al riguardo dicendo che, tolto il fortissimo aumento della pancreatite acuta e quello modico della insufficienza renale, tutte le altre modificazioni della diastasemia non hanno valore clinico.

Da parte nostra abbiamo ritenuto interessante esaminare il comportamento della diastasemia nelle anemie, primitive e secondarie, non solo per portare un contributo alla conoscenza di un argomento poco noto, ma anche per raffrontare il comportamento della diastasi nel siero dell'anemia perniciosa e nel siero di altri tipi di anemia.

Vari autori hanno studiato la funzionalità pancreatica nelle anemie perniciose, guidati dal concetto che alla achilia gastrica in questa malattia si accompagni una a- od ipochilia pancreatica peculiare della sindrome. Barkin collaboratori (1) trovarono una deficiente secrezione pancreatica, che però videro esistere anche nelle altre anemie, eguali risultati ottenne Villa (19), mentre Naëgeli (13) riscontrò ipofunzione pancreatica solo nelle forme perniciose ,nelle quali bisogna ricordare che anatomo-patologicamente è frequente riscontrare il quadro di una pancreatite interstiziale cronica (11). Dei fermenti pancreatici (diastasi, lipasi, tripsina) fu riscontrato più costantemente e fortemente alterato il potere triptico, meno il lipasico; però alcuni autori trovarono nel siero anche una lipasi atoxil-resistente, che scompariva con il miglioramento ematologico. Nei riguardi del potere diastasico i dati sono più incerti: Simon (17), Segenschmidth (16), Todor e Kùnos (7) lo trovarono nel sangue normale o... raramente. elevato; Marino (12) e Neumann (14) lo trovarono al contrario diminuito, il primo in tutte le anemie, il secondo solo nelle perniciose. Lanza (11) più recentemente è ritornato sull'argomento studiando la funzionalità pancreatica in 10 casi di anemia perniciosa. Questo autore ha confermato l'assenza o la notevole diminuzione della tripsina e della lipasi, nonchè la presenza di una lipasi atoxil-resistente, ed ha trovato la diastasi del siero nella maggioranza dei casi sui valori minimi fisiologici e ciò senza che fosse dimostrabile un rapporto con il grado di anemizzazione.

Lo studio della diastasi sierica nelle anemie perniciose appare interessante — funzioalità pacreatica a parte — anche per le alterazioni del metabolismo dei carboidrati che in tale malattia si rinvengono.

È infatti noto l'anomalo comportamento degli anemici perniciosi di fronte al carico di galattosio, comportamento consistente in un aumento della tolleranza allo zucchero, per cui anche dopo la prova di carico persiste la agalattosuria. Questo comportamento per alcuni autori sarebbe così caratteristico da permettere di differenziare senz'altro l'anemia perniciosa vera e propria da tutte le altre anemie ipercromiche. Questa opinione non è condivisa però da altri autori, come De Lucia e Matthaies (6), che trovarono un aumento della tolleranza al carico di galattosio, per quanto più raramente che nelle perniciose, anche nelle anemie da anchilostoma, nell'ittero emolitico e nelle mielosi leucemiche. Il descritto comportamento di fronte al carico di galattosio, che nel caso particolare ha preso il nome di prova di Donath ed Erlsbacher, non è facilmente interpretabile dato che non si può riportare alle alterazioni digestive persistendo anche dopo carico per via endovenosa. L'ipo-

tesi oggidì più accettata è quella che esso esprima uno stato di iperepatismo, caratteristico se non esclusivo della sindrome.

Nell'eseguire le presenti ricerche abbiamo ritenuto particolarmente istruttivo ripetere le determinazioni della diastasemia più volte nella massima parte dei nostri soggetti in modo di poter osservare eventuali modificazioni dell'attività fermentativa in rapporto alle modificazioni dello stato anemico, poichè pensiamo che solo il raffronto dei dati ottenuti da uno stesso soggetto sia veramente capace di dimostrare la presenza o meno di rapporti tra potere diastasico del sangue e grado di anemia.

Come tecnica di determinazione abbiamo scelto quella di Wohlgemuth, che per la sua semplicità è certamente la preferibile per eseguire delle ricerche in serie, tanto più che Schürch ed Iseli (15), che nelle loro ricerche sperimentali si occuparono anche di raffrontare fra loro la sensibilità e l'esattezza di vari metodi, riferiscono che la determinazione della diastasemia secondo Wohlgemuth è praticamente di una sensibilità eguale a quella di altri metodi assai più laboriosi. Riteniamo superfluo la descrizione di una tecnica così nota. Ricordiamo solamente che, dopo numerose prove, abbiamo ritenuto preferibile procedere alla lettura dei risultati, non immediatamente, ma dopo 5' dall'aggiunta dell'iodio, avendo osservato nelle letture eseguite durante questi primi minuti variazioni del potere diastasico, variazioni che in seguito avvengono assai più lentamente. Tale precauzione ci è sembrata necessaria dato che eseguivamo più determinazioni contemporaneamente e perciò era bene evitare sperequazioni di tempo nella lettura. Del resto autori (9) appartenenti ad una scuola, che, come si è già detto, ha larga esperienza in argomento, descrivendo il metodo di Wohlgemuth consigliano di eseguire la lettura dei risultati addirittura dopo 10'. Abbiamo ritenuto poi interessante indicare nei nostri protocolli oltre alle unità diastasiche (U. D.) esprimenti la completa digestione dell'amido (mancanza di reazione all'iodio) anche quelle esprimenti il limite della digestione parziale (reazione all'iodio presente, ma non con la colorazione caratteristica dovuta all'amido) sembrandoci in questo modo di poter osservare meglio anche lievi modificazioni della diastasemia.

Nei riguardi dei valori normali della diastasemia nell'uomo con il metodo da noi usato i vari autori non riportano dati perfettamente concordanti, infatti secondo Guarino e collaboratori (9) si devono considerare fisiologici i valori di 6-24 U. D.; Viola (20) invece dà 8-16 U. D. e Klemperer (10) 20-80 U. D. Solo Guarino (9) parla però del tempo nel quale eseguire la lettura, quindi i valori riportati da questo autore ci sembrano i più raffrontabili con i nostri.

Come si osserva nella tabella seguente, abbiamo studiato il comportamento della diastasemia in 73 casi di anemia e contemporaneamente ad ogni determinazione fu eseguito un esame ematologico. Allo scopo poi di osservare eventuali particolarità nel comportamento della diastasemia legate ad una qualunque particolare forma di anemia abbiamo suddiviso la nostra casistica in vari gruppi a seconda la malattia determinante l'anemizzazione.

Esaminando i dati riportati cominceremo con il sottolineare il fatto che su 171 determinazioni 9 e cioè il 5,26 % hanno mostrato valori diastasici sotto i limiti normali, e cioè inferiori alle 8 U. D., reperto questo riscontrato spe-

a) ANEMIA PERNICIOSA

Numero	MALATO	Giorno	Hb	Globuli rossi	Diastasemia in U. D. Digestione completa	Diastasemia in U. D. Digestione incompleta
1	L. Abele, a. 58 . . .	0	35	1.115.000	16	32
		28	66	3.330.000	16	32
2	C. Margherita, a. 45 . .	0	16	760.000	8	16
		21	59	4.610.000	16	32
3	G. Giuseppina, a. 48 . .	0	33	3.000.000	8	16
		28	80	4.410.000	16	64
		58	87	4.530.000	16	64
		68	85	4.600.000	16	32
4	P. Giovanna, a. 39 . .	0	34	2.200.000	16	32
		28	62	4.270.000	32	64
		40	70	4.530.000	32	64
5	C. Letizia, a. 70 . . .	0	45	3.150.000	16	32
6	C. Rosa, a. 75	0	60	3.200.000	8	16
7	S. Anna, a. 32	0	60	3.300.000	8	8
8	F. Lucia, a. 36	0	35	2.750.000	16	32
9	P. Assunta, a. 54 . . .	0	28	1.420.000	8	16
10	M. Augusta, a. 69 . . .	0	25	1.210.000	8	32
		16	32	1.300.000	64	64
		60	68	2.960.000	16	64
11	M. Emilio, a. 48 . . .	0	25	1.026.000	16	32
		25	42	1.747.000	16	32
		39	55	2.100.000	16	64
		52	70	3.100.000	16	32

Numero	MALATO	Giorno	Hb	Globuli rossi	Diastasemia in U. D. Digestione completa	Diastasemia in U. D. Digestione incompleta
12	R. Luigina, a. 41 . . .	0	36	1.760.000	8	32
		26	70	3.390.000	16	64
		58	80	3.340.000	16	64
13	M. Settimio, a. 40 . . .	0	33	1.100.000	16	32
		16	50	1.260.000	16	32
		29	48	2.050.000	32	64
		45	70	3.450.000	16	64
		57	75	4.150.000	32	64
14	P. Maria, a. 49 . . .	0	30	2.200.000	16	32
15	D'A. Bernardino, a. 54 .	0	30	1.100.000	8	32
		23	60	2.690.000	16	32
		39	70	3.350.000	16	32
		52	70	3.250.000	16	64
16	C. Giulio, a. 47 . . .	0	42	1.350.000	8	16
		7	44	1.680.000	16	32
		24	68	3.200.000	16	32
		33	68	3.100.000	16	64
17	D'I. Agostino, a. 48 . .	0	25	1.180.000	16	32
		16	48	2.150.000	16	64
		33	68	2.100.000	16	64
		42	60	3.000.000	16	64
18	R. Luigi, a. 66	0	54	2.350.000	16	32
		14	55	2.220.000	16	32
		28	70	3.000.000	32	64
		43	68	3.650.000	16	64
		58	70	3.450.000	16	64

b) ANEMIA PERNICIOSIFORME

Numero	MALATO	Giorno	Hb	Globuli rossi	Diastasemia in U. D. Digestione completa	Diastasemia in U. D. Digestione incompleta
19	C. Maria, a. 30 . . . . a. p. in gravida	0	14	1.060.000	8	16
20	T. Anna, a. 24 . . . . a. p. in gravida e anemia da antica data	0	35	1.800.000	64	128
		17	42	2.500.000	8	16

Numero	MALATO	Giorno	Hb	Globuli rossi	Diastasemia in U. D. Digestione completa	Diastasemia in U. D. Digestione incompleta
21	A. Luigi, a. 36 . . . . a. p. da carenza alimentare in achilico	0	45	2.090.000	8	32
		20	65	3.140.000	16	64
		42	80	3.500.000	32	64
22	S. Paola, a. 24 . . . . a. p. in puerpera colecistica	0	40	2.500.000	16	32
		20	42	2.950.000	16	32

c) ANEMIA IPOCROMICA

23	Q. Giovannii, a. 18 . .	0	35	2.400.009	16	32	26	V. Angelo, a. 52 . . .	0	38	2.240.000	16	32
		14	40	3.500.000	16	32		an. apl. secondaria					
		31	70	4.400.000	8	32							
24	M. Maria, a. 38 . . .	0	32	1.570.000	16	32							
		11	33	2.490.000	16	32							
		28	40	2.800.000	8	32	27	A. Ester, a. 47	0	14	1.800.000	16	32
25	F. Rosa, a. 24 . . .	0	30	1.550.000	16	32		an. ipocr. in resecata	26	30	2.720.000	32	64
	M. di Coley in gravida	34	34	2.000.000	16	64		gastrica	38	54	3.540.000	16	64
		60	25	1.310.000	16	32							
		91	53	3.010.000	8	16							
		116	65	3.100.000	16	32							
		140	65	3.200.000	16	52							

d) LEUCEMIA MIELOIDE (*)

28	T. Fiorenzo, a. 28 . .	0	60	3.000.000	8	32	31	M. Francesco, a. 38 . .	0	47	2.975.000	8	16
	L. m. cronica in riacutizzazione			(280.000)				L. m. cronica			(505.000)		
									7	46	2.820.000	8	32
											(243.000)		
29	S. Giovanni, a. 45 . . .	0	50	2.460.000	32	64			15	45	3.000.000	16	32
	L. m. cronica			(17.000)							(300.000)		
		26	30	2.000.000	16	32			37	64	3.490.000	16	32
				(36.000)							(310.000)		
30	C. Giuseppina, a. 20 .	0	31	3.760.000	16	32							
	L. m. cronica			(100.000)									
		26	56	3.000.000	8	32							
				(85.000)									
		52	64	3.470.000	16	32							
				(60.000)									

e) LEUCEMIA LINFOIDE (*)

32	A. Nicola, a. 47 . . .	0	25	1.250.000	4	32	35	S. Fernando, a. 16 . .	0	45	2.670.000	16	32
	L. l. cronica			(370.000)				L. l. acuta			(85.200)		
33	S. Amedeo	0	70	3.850.000	8	16			15	42	2.000.000	8	16
	L. l. cronica			(26.200)							(50.000)		
34	B. Vittoria, a. 20 . . .	0	75	4.490.000	16	32			27	30	1.960.000	4	8
	L. l. acuta			(33.500)							(60.000)		
		11	35	2.500.000	8	32							
				(76.800)									

(*) I dati tra parentisi si riferiscono al numero dei leucociti.

Numero	MALATO	Giorno	[Hb]	Globuli rossi	Diastasemia in U. D. Digestione completa	Diastasemia in U. D. Digestione incompleta	Numero	MALATO	Giorno	Hb	Globuli rossi	Diastasemia in U. D. Digestione completa	Diastasemia in U. D. Digestione incompleta
	f) LINFOGRANULOMI												
36	M. Amleto, a. 42 . . .	0	58	3.740.000	4	16	39	A. Maddalena, a. 34 .	0	48	3.900.000	16	32
	M. di Hodgkin	17	42	2.150.000	4	8		M. di Hodgkin					
		37	34	2.150.000	8	16							
37	M. Francesco, a. 34 . .	0	45	2.510.000	4	16	40	C. Salvatore, a. 17 . . .	0	40	3.290.000	8	16
	M. di Hodgkin							Linfogr. tbc	22	56	3.800.000	16	32
									49	45	3.960.000	4	32
38	P. Battistina, a. 40 . .	0	20	1.570.000	4	16							
	M. di Hodgkin	26	35	2.410.000	8	8							
		56	52	2.290.000	4	16							
	g) MALATTIE POLMONARI												
41	D. S. Filippo, a. 51 . .	0	53	2.710.000	16	32	43	D. S. Armando, a. 15 .	0	25	1.300.000	16	32
	Ascesso polmonare e							Infiltrato tbc. e polmo					
	pregressa malaria							nite gelatinosa.					
42	S. Maria, a. 25	0	65	2.740.000	16	32							
	Tbc polmonare	27	60	3.500.000	16	32							
		45	55	3.460.000	16	64							
		74	60	3.710.000	16	32							
		108	60	3.200.000	16	32							
	h) MALATTIE DELL'APP. DIGERENTE												
44	B. Fernando, a. 26 . .	0	40	2.100.000	16	32	47	R. Giovanni, a. 46 . .	0	44	1.350.000	8	32
	Colite spastica	19	45	2.800.000	16	64		Neoplasia gastrica	13	40	2.900.000	8	16
									38	65	3.580.000	16	32
45	P. Virginia, a. 57 . . .	0	49	1.990.000	16	64			61	65	3.720.000	16	32
	Neopasia intestinale												
46	M. Antonietta, a. 62 .	0	37	2.600.000	16	32							
	Ulcera duodenale	15	50	3.180.000	16	32							
		70	75	4.110.000	16	32							
	i) MALATTIE EPATICHE												
48	T. Dario, a. 49 . . .	0	33	2.900.000	8	32	50	C. Enrico, a. 37 . . .	0	52	2.795.000	16	32
	Neoplasia primitiva	14	36	2.845.000	16	32		Ascessi epatici multipli					
		27	37	2.930.000	8	32							
		44	45	2.500.000	4	16	51	P. Pietro	0	40	1.680.000	8	16
		64	40	2.330.000	8	16		Ittero catarrale	10	32	1.620.000	16	32
49	S. Giuseppina, a. 78 . .	0	68	3.000.000	16	32			38	54	2.960.000	8	32
	Ittero catarrale	11	60	3.010.000	8	32							

	l) DIABETE MELLITO											
52	B. Anna, a. 53 . . .	0	55	3.490.000	16	32	53	B. Odorino, a. 34 . . .	0	50	3.000.000	8	16
	m) MALATTIE RENALI											
54	S. Fausto, a. 10 . . . Ascesso pararenale	0	50	2.560.000	16	32	56	P. Gennaro, a. 29 . . . Nefrite cron. Uremia	0	23	1.350.000	16	64
5	G. Antonio, a. 40 . . . Nefrite cronica	0	50	2.940.000	16	32	57	A. Alfredo, a. 31 . . . Nefrite subacuta	0	38	2.000.000	16	64
		22	64	3.650.000	32	128			15	28	1.550.000	16	32
									38	30	1.850.000	16	64
	n) MALATTIE INFETTIVE											
58	P. Anna, a. 14 . . . Miocardite reumatica	0	55	2.800.000	8	32	62	C. Ettore, a. 35 . . . . Reum. art. ac. e pericardite	0	60	2.880.000	16	32
									26	55	4.160.000	16	32
59	D. A. Maria, a. 26 . . Melitense	0	52	3.480.000	8	32	63	D'A. Elvira, a. 34 . . . Sepsi da viridans	0	45	2.560.000	8	32
									27	40	2.320.000	8	32
60	F. Michele, a. 37 . . . Endocardite lenta	0	35	2.000.000	8	16	64	L. Giuseppina, a. 27 . . Melitense	0	35	2.270.000	8	16
									14	40	2.070.000	8	64
									17	45	2.990.000	8	32
61	V. Amelia, a. 24 . . . Pseudo reum. streptococcico	0	60	2.660.000	16	32	65	R. Ida, a. 26 . . . . Febbre specifica	0	50	2.900.000	16	64
									10	50	2.960.000	16	64
									33	40	2.710.000	32	64
	o) ANCHILOSTOMIASI											
66	B. Marina, a. 22 . . .	0	40	1.880.000	16	32	68	C. Marte, a. 53 . . .	0	22	2.180.000	8	16
		19	42	2.270.000	16	32			13	20	2.680.000	8	32
		37	60	3.550.000	16	32			30	38	2.600.000	8	32
67	M. Antonio, a. 9 . . .	0	40	2.370.000	16	32							
		28	45	3.450.000	16	32							
		45	51	3.800.000	16	32							
		59	50	4.000.000	16	32							
	p) ALTRE MALATTIE											
69	C. Umberto, a. 29 . . . Ittero emolitico	0	50	3.100.000	16	64	72	J. Accursia, a. 28 . . . Annessite tbc	0	45	3.025.000	16	32
									25	41	3.330.000	16	32
70	T. Adamo, a. 45 . . Reticulo-endoteliosi	0	37	2.470.000	8	16	73	P. Giuseppe, a. 73 . . Anemia luetica	0	26	1.280.000	16	64
									13	40	2.220.000	8	16
									38	60	2.700.000	16	64
71	S. Vitangelo, a. 57 . . Emofilia e lues	0	44	3.480.000	16	32							
		25	44	3.190.000	16	32							

cialmente nei dosaggi eseguiti in condizioni di ematosi particolarmente scadenti (non oltre i 2.500.000 di emazie per mmc.) Parimenti 46 determinazioni, cioè il 26,90 %, hanno mostrato un valore di 8 U. D. cioè il valore minimo fisiologico. Quindi nel complesso da oltre il 30 % delle determinazioni sono risultati valori diastasici o addirittura inferiori alla norma o ai limiti minimi di questa. Nel rimanente i valori, nella grande maggioranza, si sono mantenuti nei limiti normali e solo 12 determinazioni (7 %) hanno mostrato valori piuttosto elevati (oltre le 16 U. D.), ma nessuna ha superato le 64 U. D., che a detta della maggioranza degli autori rappresentano il limite al di sopra del quale si entra sicuramente nel campo patologico (5).

Esaminando poi il comportamento dei valori diastasici nei vari gruppi si osserva che i valori inferiori alle 8 U. D. si sono osservati nei casi di leucemìa linfoide con intensa anemia in casi di morbo di Hodgkin e linfogranuloma tubercolare, quest'ultimi però solo modicamente anemici, e nel caso di epitelioma epatico. I valori di 8 U. D. sono stati in massima forniti dagli anemici perniciosi, dai leucemici ,dagli emopatici, dagli epatici e dagli infettivi per lo più altamente febbrili.

Se si graficizzano i valori della diastasemia e dei globuli rossi — l'emoglobina non mostrando nessun rapporto — nei singoli gruppi si osserva che su 12 casi di anemia perniciosa, in cui venne eseguita più di una determinazione, 5 hanno mostrato un andamento delle due curve analogo, in altri 3 la diastasemia non si è modificata, però tutti sin dall'inizio presentarono valori normali (16 U. D.), nei rimanenti 4 l'andamento delle due curve è stato irregolare. Se però accanto ai valori esprimenti la digestione completa si considerano anche quelli della incompleta, pur notando che in massima i due valori hanno un andamento analogo, si osserva che la loro tendenza a modificarsi nello stesso senso dell'ematosi è più evidente. Altri gruppi di malattie che mostrano variazioni analoghe del potere diastasico e dello stato anemico sono quelli della leucemia linfoide e delle affezioni renali. Infatti entrambi i casi di leucemia linfoide presentarono un abbassamento dei valori diastasici in corrispondenza ad un peggioramento dell'ematosi. A questo proposito faremo anche notare che i valori diastasici appaiono del tutto indipendenti dal comportamento dei leucociti. Lo stesso fenomeno si è verificato nei due nefritici, nei quali il parallelismo tra U. D. e globuli rossi è sopratutto evidente se si considerano anche i valori esprimenti la digestione incompleta, in questi due casi è inoltre da notare che, a parità di anemia, si hanno valori diastasici piuttosto elevati. In tutti gli altri gruppi, anemie ipocromiche escluse, la curva diastasica raffrontata con quella delle emazie presenta un comportamento vario od indifferente, solo incidentalmente rileveremo la normalità di valori riscontrata nei due casi di diabete mellito, essendo ancora molto controverso il comportamento della diastesemia nei diabetici (3). I quattro casi di anemia ipocromica invece hanno presentato un comportamento caratteristico, perchè in linea generale si può affermare che la curva della diastasemia ha un comportamento opposto a quello delle emazie.

Concludendo ci sembra lecito affermare che generalmente le spiccate anemizzazioni si accompagnano a valori diastasici del siero tendenti ai limiti inferiori della norma (8-16 U. D.), e questo fatto sembra più che altro in

rapporto al grado di anemia che peculiare di qualche particolare forma, se si eccettua la tendenza ai valori particolarmente bassi presentata dagli ammalati del sistema linfoghiandolare. D'altra parte, se anemia e abbassamento della diastasemia sono in rapporto, eccetto che in qualche malattia (anemia perniciosa, leucemia linfoide, nefrite) e neppure sempre il miglioramento della crasi sanguigna non è seguito da un rialzamento per lo meno immediato, del potere diastasico, benchè ogni volta che si è assistito ad un rapido miglioramento ematologico si è contemporaneamente osservato un aumento delle U. D. del siero, aumento talora più marcato nei riguardi dei dati che si riferiscono alla digestione incompleta. Un comportamento completamente anomalo hanno presentato invece i casi di anemia ipocromica.

Non ci sembra opportuno avanzare ipotesi interpretative nè per questo fatto nè per gli altri da noi osservati, tanto più che — come abbiamo detto — pur ammettendo in alcune malattie una particolare tendenza a presentare valori diastasici nel siero più bassi di quello che lo stato di anemizzazione farebbe attendere, e dicendo ciò intendiamo riferirsi specialmente alle linfopatie sistemiche (linfogranulomi), propendiamo a dare la massima importanza allo stato anemico di per se stesso. Intendiamo poi sottolineare il fatto che l'anemia perniciosa non presenta caratteri differenziali netti dalle altre anemie per quello che riguarda la diastasemia, sembrandoci l'osservato parallelismo tra U .D. e globuli rossi insufficiente per parlare di caratteristica, tanto più che non è neppure peculiare e costante. Egualmente non ci sentiamo autorizzati a riportare i bassi valori diastasici riscontrati ad una lesione anatomica del pancreas, data l'eguaglianza di comportamento della diastasemia nelle varie forme di anemia, comprese quelle in cui molto difficilmente si può ammettere una compartecipazione pancreatica in senso anatomico. Ci sembra perciò preferibile pensare che il pancreas degli anemici si venga a trovare menomato funzionalmente solo a causa delle modificazioni che indubbiamente le anemie di una certa intensità o durata inducono nell'organismo.

RIASSUNTO.

Lo studio della diastasemia (metodo di Wohlgemuth) nelle varie forme di anemia ha mostrato frequentemente valori subnormali o ai limiti minimi della norma e ciò in massima indipendentemente dalla patogenesi dell'anemia. A questo riguardo merita però di essere segnalato il comportamento di alcuni casi di linfogranuloma (maligno e tubercolare) nei quali si sono rinvenuti valori diastasici inferiori a quelli abitualmente riscontrati in anemie di eguale intensità, ma di altra natura.

Nella maggioranza dei casi non si è osservato un parallelismo tra variazioni dell'ematosi e potere diastasico; solo alcuni casi di anemia perniciosa, di nefrite, e di leucemia linfoidi l'hanno mostrato. Nei casi di anemia ipocromica si è avuto invece un comportamento opposto.

Non è possibile allo stato attuale delle nostre conoscenze avanzare ipotesi, solo sembra più probabile pensare nei riguardi del pancreas piuttosto che a lesioni anatomiche a disturbi funzionali prodotti dall'anemizzazione.

BIBLIOGRAFIA

(*N. B. — I numeri in corsivo indicano il volume*)

1) Barkin, Cyzielstrych e Feigin. Arch. Mal. App. Dig., 4, 1926.
2) Chieffi A. La Pediatria, *45*, 9, 1937, 783.
3) Chrometzka E. e Erlemann F. Klin. Wchr., *17*, 48, 1938, 1673.
4) Comfort M. W. Surgery, Gynecology and Obstetrics, *69*, 4, 1939, 531.
5. Coppo M. Cap. IX del Trattato di Diagnostica Funzionale di C. Frugoni, Wassermann. Milano, in corso di pubblicaz.
6) De Lucia e Matthaies. Riforma Medica, 44, 1938, 215.
7) Fodor e Kúnos. Folia Haematologica, 46, 1931, 93.
8) Gasbarrini A. Pancreatite acuta e cronica. Pozzi. Roma. 1931.
9) Guarino A., Sotgiu G. e De Giorgio A. Guida pratica di laboratorio. Ed. Minerva Medica. Torino, 1939.
10) Klemperer G. e F. La Clinica Moderna, vol. VI, parte II, U.T.E.T., Torino 1935.
11) Lanza G. La Clinica Medica Italiana, *66*, 4, 1935.
12) Marino. Citato da Lanza.
13) Naëgeli. Blütkankeiten und Blütdiagnostik. Berlin 1931.
14) Neumann. Citato da Lanza.
15) Schürch O. e Iseli O. Deut. Zeit. f. Chir., *251*, 3-4, 1939, 245.
16) Segenschmidth. Med. Klin., 11, 1927.
17) Simon. Citato da Lanza.
18) Sirolli M. Ann. It. di Chir., *17*, 5, 1938, 479.
19) Villa. La Clinica Medica Italiana 1927, 295.
20) Viola G. Semeiotica, Vallardi. Milano, 1933.

II.

Istituto di Clinica Medica Generale e Terapia Medica
della R. Università di Roma
Direttore: prof. C. Frugoni

Su un caso di granuloma perirenale neoplastiforme di probabile origine micotica.

P. De Muro
assistente e docente

F. Magrassi
aiuto e docente

Alcuni dati di eccezione, relativi a questo caso, ci hanno fatto ritenere opportuno di segnalarlo, anche se il diagnostico clinico fu estremamente incerto, e più coll'essere errato, ed anche se la stessa osservazione anatomo- ed istopatologica non ha consentito di addivenire ad una sicura conclusione interpretativa, specie sotto il punto di vista eziologico.

Riferiamo succintamente i dati clinici ed il reperto anatomo-patologico.

T. Rosa, di a. 62, donna di casa. Anamnesi famigliare negativa, se si toglie che il marito dal 1932 è affetto da malattia febbrile, per la quale entra nel febbraio 1937 nella nostra Clinica, ove fu fatta diagnosi di « sepsi lenta da Actinobacterium Israeli con localizzazione epatica » (v. Magrassi) (1). Ha avuto 3 gravidanze; i figli sono viventi e

(1) Magrassi F. *Su un caso di sepsi lenta da Actinobacterium Israeli (Kruse) con localizzazione epatica*. Policl. Sez. Med., *47*, 1940.

sani. L'anamnesi patologica remota ricorda frequenti malattie intestinali fino a tre anni; a 28 a. flebite all'arto inferiore S. consecutiva al 1° parto, a cui residuarono varici complicate con ulcere al malleolo S.; a 35 a. influenza, dopo la quale sofferse di bronchite cronica; a 45 a. polmonite; da alcuni anni piorrea alveolare, con gemizio di pus gialliccio in discreta quantità; nell'estate 1936 per tre mesi enterocolite con alternanza di diarrea e di stipsi.

La malattia per la quale entra in Clinica risale al maggio 1937, quando la paziente cominciò ad avvertire profonda astenia e senso di peso all'epigastrio dopo i pasti: talora dopo i pasti vomito alimentare iperacido. Ai primi di luglio si è instaurato in regione lombare D. e al quadrante superiore D. dell'addome un dolore abbastanza vivace, continuo, esacerbantesi colla stazione eretta. Al dolore, che si è andato facendo sempre più intenso, ed alla profonda astenia si è anche accompagnato notevole dimagramento (la paz. avrebbe perduto 15 Kg. del suo peso), e negli ultimi mesi si è aggiunta febbre modica, remittente-intermittente, oscillante quotidianamente tra i 37° e i 38°. La paziente per questa sintomatologia entra in Clinica il 10 novembre 1937.

Al momento dell'ingresso l'obiettività si riassumeva nel profondo decadimento delle condizioni generali (pallore, magrezza, astenia) e nei dati forniti dall'esame dell'addome: questo si presentava all'ispezione globoso, con numerose ectasie di piccoli vasi venosi sulla parete anteriore; la palpazione metteva in evidenza un senso di resistenza dolorosa nei quadranti addominali D., particolarmente in quello superiore, ove si apprezzava una massa irregolarmente rotondeggiante, a contorni indistinti, un po' dolente alla pressione profonda, che sembrava far corpo col fegato, il quale dava l'impressione di debordare in corrispondenza di tale massa per circa tre dita dall'arco costale; il suo margine che non si apprezzava distintamente, appariva un po' dolente anche nel resto della sua estensione. Posteriormente, nella regione lombare D. si notava che la parete addominale era leggermente edematosa e largamente ed irregolarmente infiltrata così da apparire grossolanamente granulosa: in tale sede la percussione e la palpazione profonda provocavano vivo dolore, così da rendere incerto anche l'apprezzamento posteriore della massa evidente anteriormente.

Le ricerche davano: pressione arteriosa Mx. 140, Mn. 90; orine negative (in particolare non urobilinuria); Hg. 80, Gl. r. 4.500.000, V. G. 0,88, Gl. bianchi 10.400 (gran. neutr. 78, gran eos. 3, gran bas. 1, monociti 3, linfociti 13); in un successivo esame ematologico eseguito a distanza di 45 giorni dal primo: Hb. 65, Gl. r. 4.320.000, V. G. 0,75, Gl. bianchi 11.300 (gran. neutr. 58, gran. eos. 19, gran. bas. 1, monociti 2, linfociti 20); cutireazione alla tubercolina negativa; reazioni di Wassermann, Meinicke, Kahn negative; reazioni di Casoni e di Ghedini negative; velocità di sedimentazione delle emazie fortemente aumentata (102 dopo 1 h.); bilirubinemia mgr. 0,18 %; reazione di Takara Ara negativa; normale il chimismo gastrico; emocultura ripetuta nei diversi terreni costantemente negativa; nelle feci reazione di Weber ripetutamente negativa, e all'esame microscopico muco, leucociti, cellule epiteliali. oltre a numerose forme cistiche e vegetative di Giardia intestinalis e uova di Trichiuris trichiura; esame ginecologico (completato anche da biopsia) negativo. L'esame radiologico dell'apparato digerente diede: stomaco allungato, fortemente ptosico e nettamente sinistroposto essendo anche l'antro gastrico sospinto verso sinistra ed in avanti per compressione ab estrinseco; il duodeno segue questi spostamenti dell'antro, e presenta una plicatura mucosa grossolana nel ginocchio superiore e di tipo reticolare nella porzione discendente, tenue normale; appendice non iniettata, e modicamente dolente la regione ceco-appendicolare; marezzatura e posizione bassa del colon, che a 6 h. dall'ingestione del pasto baritato è completamente iniettato. Negative risultarono la radiografia toracica e la colecistografia diretta. L'indagine sulle regioni renali e sulle vie urinarie diede: la radiografia diretta mise in evidenza una immagine renale a sinistra di forma, grandezza e posizione normali, a destra invece abbassata e più grande che di norma; la pielografia ascendente D. dimostrò dilatazione del calice superiore ed inferiore del bacinetto, abbassato e medianizzato; dalla cistoscopia risultò vescica normale, sbocchi ureterali normali (da cui il colore fu emesso a D. e a S. dopo 4' con getto ben colorato) e facile il cateterismo ureterale D. Accanto a questi dati, tra i quali soli devono essere sottolineati la modica leucocitosi granulocitica e l'aumento notevole nella velocità di sedimentazione delle emazie, un altro dato fu ottenuto che ci parve degno di grande interesse: la reazione di fissazione del complemento, eseguita col siero della paziente di fronte ad un antigene costituito da una sospensione di Actinobacterium Israeli,

isolato da emocultura nel marito da noi contemporaneamente tenuto in osservazione (v. Magrassi) (1), diede un risultato fortemente positivo. Questo risultato sierologico fu ripetutamente controllato, anche dopo aver eseguito numerosi controlli con sieri di ammalati diversi, che sempre risultarono negativi di fronte a questa prova. Ci parve quindi indubbio il suo significato sierologico-immunologico; ma non ci sentiamo di forzare l'interpretazione diagnostica sulla base di quest'ultimo dato sierologico, anche perchè il decorso ci parve sempre di più appoggiare l'ipotesi neoplastica, che fin dall'inizio si era a noi affacciata dominante. Infatti la progressiva cachessia, che condusse l'ammalata a morte il 10 maggio 1938, l'aumentare della massa all'ipocondrio D., con tendenza aggressiva ed infiltrativa nella parete addominale, ci fece giungere alla diagnosi generica di « neoplasia addominale a sede non accertata in soggetto con actinomicosi »: le alterazioni riscontrate radiologicamente a carico del rene D. non ci sembrano sufficienti per riferire la neoplasia al rene, tanto più che esse potevano anche essere spiegate come dovute ad influenzamento ab estrinseco da parte della massa neoplastica sul rene stesso.

Il reperto autopsico, nei suoi dati essenziali, fu il seguente: (*) profondo stato di denutrizione; nei quadranti addominali D. già all'esterno si apprezza una massa della grandezza di una grossa testa di feto; aperta la cavità addominale si osserva che tale massa, originandosi dalla loggia renale D., contrae stretti rapporti da un lato con la parete addominale posteriore e laterale, che infiltra, e dall'altro con la massa intestinale; essa si dimostra invece indipendente dal fegato col quale non contrae aderenze. Asportata questa grossa massa, si nota che essa in realtà occupa la loggia renale D., sostituendosi al normale tessuto perirenale, ma rispetta la capsula e quindi il parenchima del rene D., pur quasi completamente avviluppandolo e pur aderendo fortemente alla capsula stessa; essa già nel suo insieme presenta zone di consistenza diversa, ed a un taglio a tutto spessore dimostra numerose aree di tessuto colliquato, di aspetto sanioso, di colore grigiastro o giallo-roseo, che presentano in superficie numerose granulazioni giallastre.

Nella cavità pleurica D. esiste abbondante quantità di liquido citrino, limpido e nella cavità pleurica S. modica quantità di liquido con gli stessi caratteri.

La milza appare discretamente aumentata di volume, con numerose zone di infarto in via di organizzazione. Anche il rene S. presenta numerosi infarti in via di organizzazione.

Il fegato è di forma irregolare per la presenza di solchi a direzione longitudinale, che interessano tanto il lobo destro che il sinistro; al taglio aree diffuse di degenerazione grassa. La cistifellea contiene numerosi calcoli sfaccettati, costituiti in prevalenza da pigmenti biliari.

Dalla massa perirenale D. furono praticati numerosi strisci, sia del tessuto più conservato, sia dal materiale colliquato e granuloso gemente dalla superficie di taglio: con questo materiale furono anche eseguiti degli esami culturali nei più diversi terreni; non poterono invece essere esaminati a fresco i granuli giallastri presenti nel tessuto colliquato. Furono poi prelevati dei pezzi da diversi punti della massa stessa; questi furono fissati in formalina ed esaminati istologicamente.

Diciamo subito che purtroppo gli esami culturali-batteriologici, che avrebbero dovuto rappresentare la chiave risolutiva dell'interpretazione eziologica, risultarono privi di valore, in quanto il materiale insemenzato, che non potè essere raccolto con le dovute cautele di sterilità, diede luogo allo sviluppo di una così ricca flora batterica d'inquinamento cadaverico, da non essere tecnicamente possibile la ricerca in essa dell'eventuale agente eziologico, tanto più se ipoteticamente identificabile col delicato *Actinobacterium Israeli*.

Così pure la ricerca batterioscopica, eseguita sui numerosi strisci con i diversi metodi di colorazione, anche per gli acido-resistenti, risultò del tutto negativa: cioè non permise di riconoscere nel materiale strisciato alcun elemento batterico nè miceliale.

Lo studio istologico mise invece in evidenza dei dati di grande interesse. Il tessuto esaminato si dimostrò press'a poco uguale nelle diverse sezioni provenienti dai diversi punti della massa perirenale. Si notarono anzitutto delle zone di regressione necrotica, in fase più o meno avanzata: alcune di queste sono granulose ed amorfe, altre trattengono numerosi residui nucleari, altre ancora contengono polinucleati ben riconoscibili;

(*) Ringrazio vivamente il prof. G. Sotti, Direttore dell'Istituto di Anatomia Patologica della R. Università di Roma, alla cui gentilezza dobbiamo il reperto autopsico.

nessuna però ricorda nell'aspetto la necrosi caseosa. Queste zone di degenerazione colliquativa sono circondate da un tessuto reattivo-demarcante di tipo fibroso, che in certi punti assume un aspetto fibrosarcomatososimile, essendo costituito da larghi fasci di cellule fibroblastiche. Qui e là, quasi sempre in vicinanza di questo tessuto reattivo fibroso,

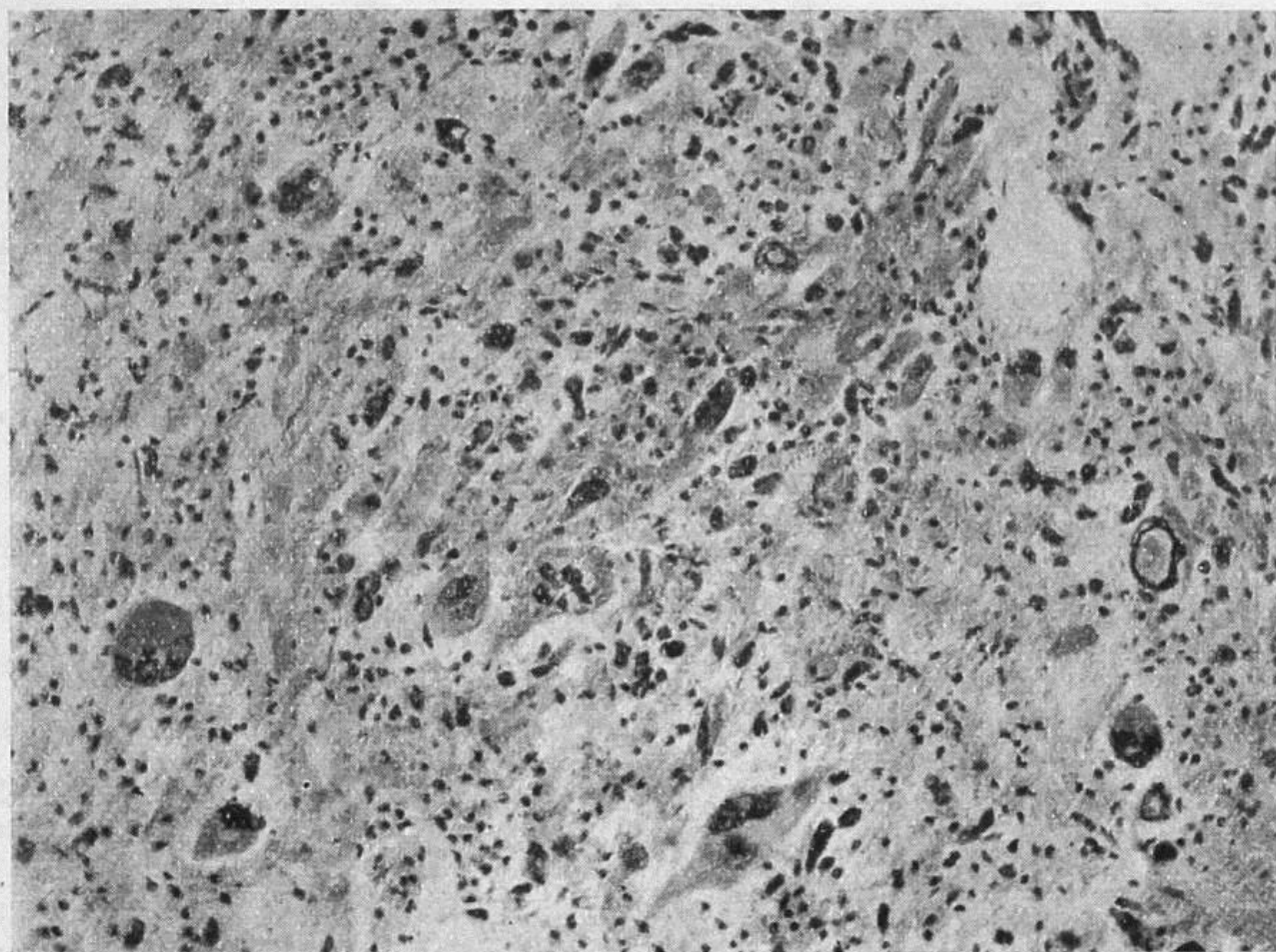



Fig. 1. — Coloraz. Ematos. Eos. Ingrand. 120 ×

si notano precipitazioni fibrinose, che danno luogo a formazioni di fini filamenti intrecciati, a gomitolo o a rete; queste formazioni, essendo talora come incapsulate e ben delimitate dal tessuto circostante, avrebbero potuto ad un esame superficiale apparire come costituite da cumuli di filamenti miceliali; ma per esse le colorazioni positive per

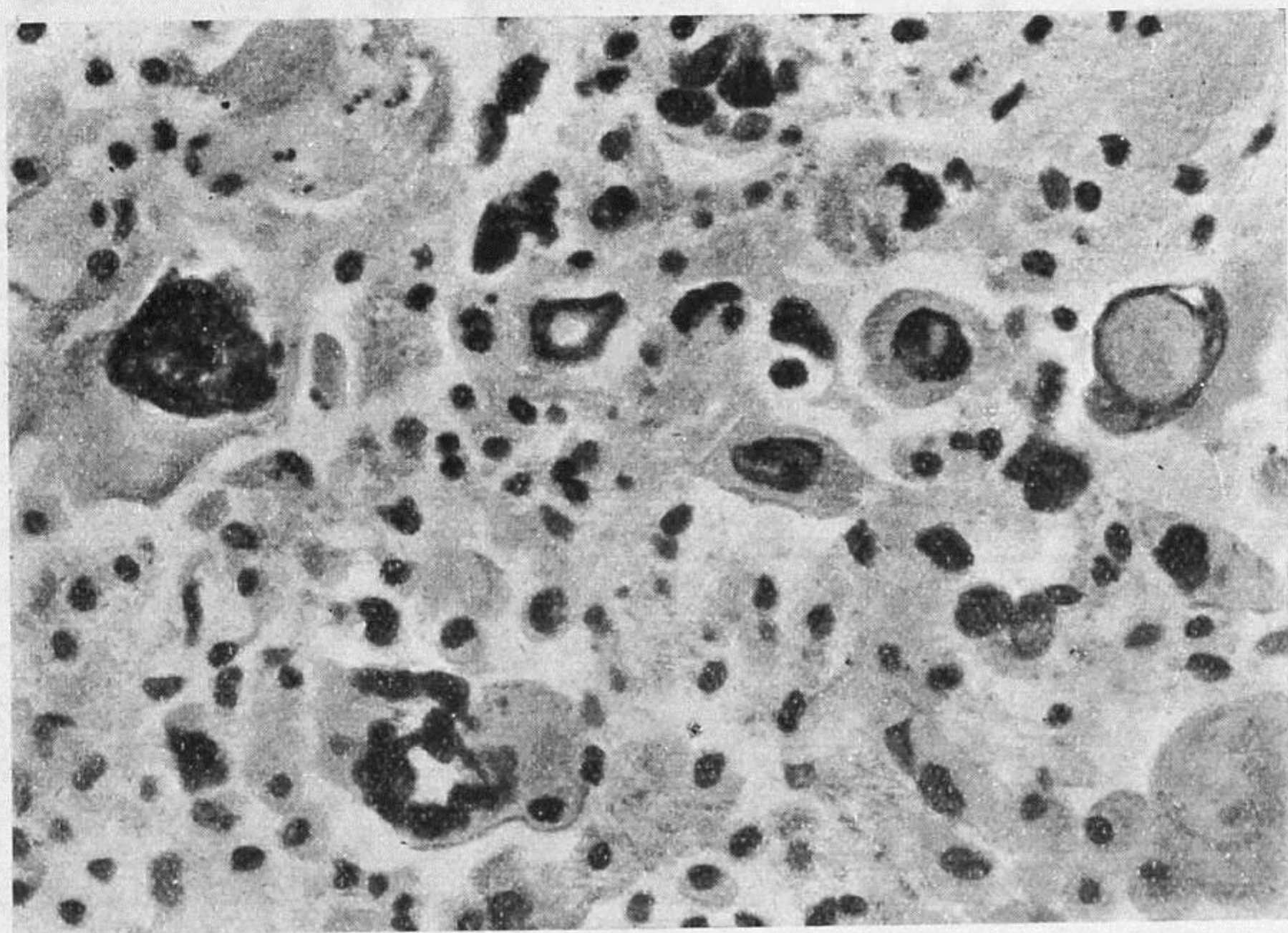



Fig. 2. — Coloraz. Ematos. Eos. Ingrand. 750 ×

la fibrina e negative per i miceli attinomicotici non lasciarono adito a dubbi interpretativi. Nel resto della sua estensione il tessuto è costituito da elementi cellulari che presentano un grande polimorfismo: accanto a polinucleati ed a elementi linfoidi e plasmacellulari non numerosi, sono presenti in grande prevalenza cellule istiocitarie con proto-

plasma più o meno abbondante, assumenti spesso l'aspetto di cellule epitelioidi (v. figura 2 e 3). Tra queste ultime in grande quantità si trovano irregolarmente disseminate cellule giganti e mostruose, che rappresentano la caratteristica dominante del quadro istologico. Queste assumono le morfologie più curiose e stravaganti, soprattutto per le irregolarità e le deformazioni in parte degenerative del nucleo, che conferiscono alla cellula gli aspetti più singolarmente mostruosi. Più che una particolareggiata descrizione valgono a rappresentarle con esattezza le microfotografie che abbiamo riprodotto da punti diversi del tessuto in esame (v. fig. 1-4); si notano quivi i tipi diversi di cellule giganti, che più frequentemente si osservano in altri processi granulomatosi, dalla cellula gigante del tipo Sternberg (v. fig. 1 e 2) a quella del tipo Langhans (v. fig. 3 e 4); ma accanto a questi tipi più comuni altri sono presenti, che escono da qualsiasi possibilità di classificazione.

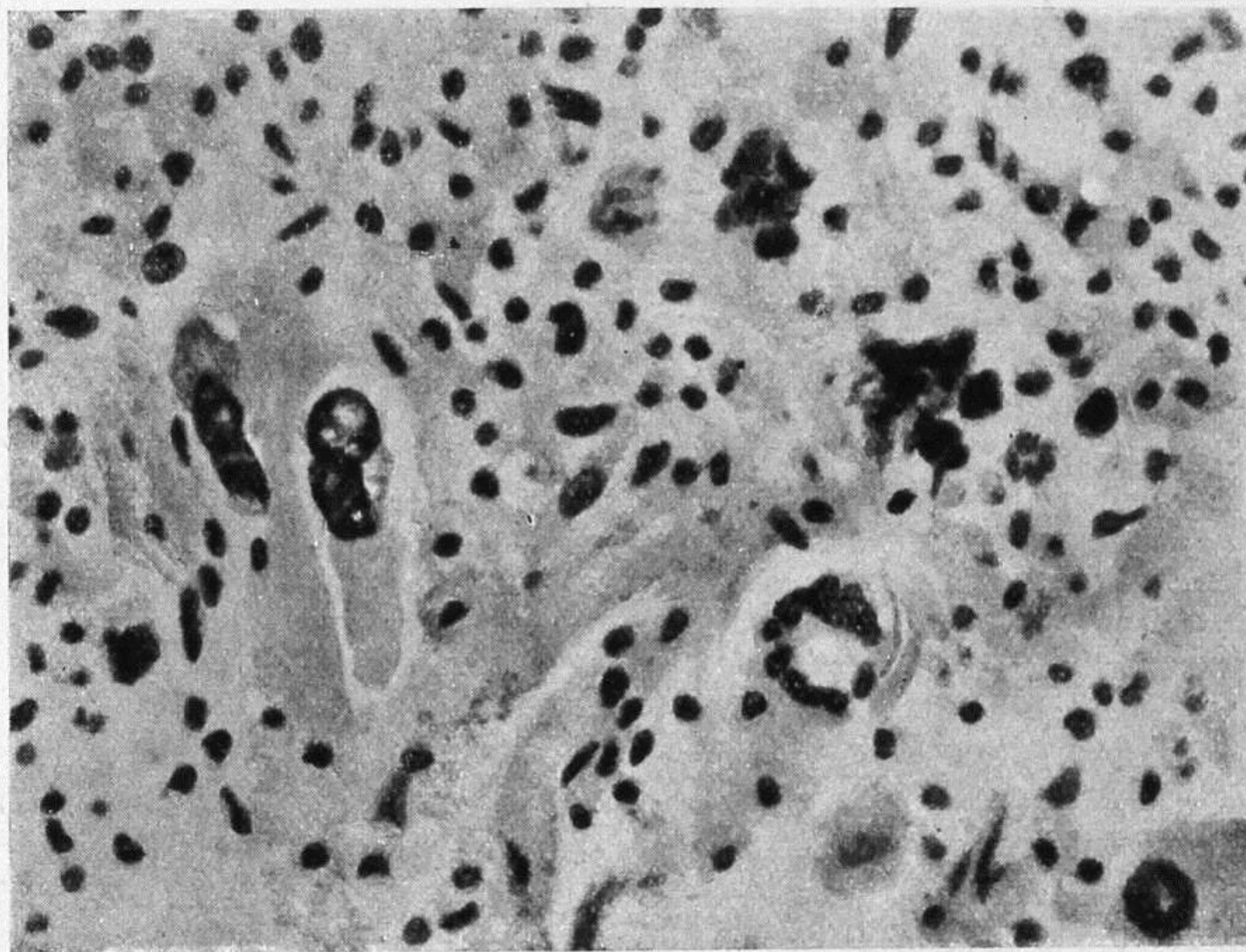
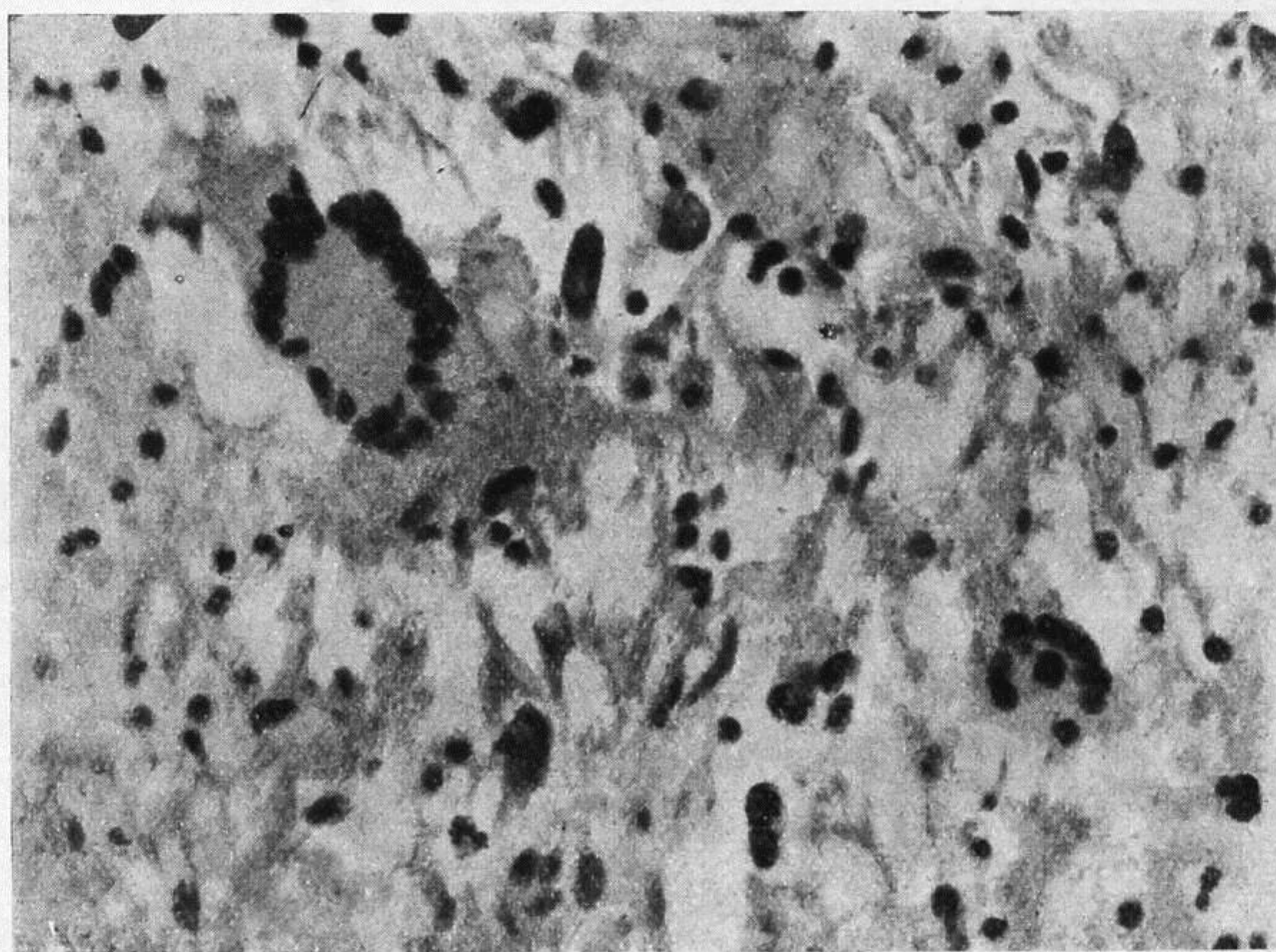



FIG. 3. — Coloraz. Ematos. Eos. Ingrand. 750 ×

FIG. 4. — Coloraz. Ematos. Eos. Ingrand. 750 ×

Questi ultimi rappresentano evidenti espressioni di patologia cellulare, specie nucleare: il citoplasma è per lo più lamellare, ampio, eosinofilo, finemente granuloso, il nucleo unico o multiplo presenta ora fenomeni di picnosi e di frammentazione cromatimica, più spesso rigonfiamenti e deformazioni vacuolari, vescicolose, che riducendo la cromatina a fini lamelle disegnano irregolari contorni e le più strane figure reticolate (v. fig. 1, 2 e 3).

Il quadro istopatologico descritto consente una sola conclusione sicura: esclude cioè la natura neoplastica del tessuto, per affermare quella generica di processo granulomatoso. Del tutto incerta rimane invece, sulla base delle caratteristiche istologiche, la natura del processo granulomatoso: infatti non vi è in esso nulla di specifico, che morfologicamente possa orientare la diagnosi in senso eziologico

Raccogliendo ora con sguardo retrospettivo tutti i dati che sono venuti in nostro possesso, dobbiamo concludere che ci mancano gli elementi clinici, batteriologici ed istologici capaci di definire la natura del processo granulomatoso che abbiamo descritto: però, se da un lato possiamo con tranquillità escludere che si tratti di un processo granulomatoso tubercolare o luetico, e tanto meno riportabile ad un m. di Hodgkin, dall'altro non possiamo ora sottovalutare il significato e l'importanza della reazione sierologica trovata fortemente positiva per l'*Actinobacterium Israeli*.

Accettando per un momento l'interpretazione eziologica che viene suggerita da quest'ultimo dato positivo vediamo se e quanto il quadro clinico della malattia e quello anatomo ed istopatologico possano, nel caso descritto, accordarsi con questa interpretazione.

È noto (v. Cappella) (2) che l'actinomicosi addominale, nella sua localizzazione intestinale o nelle pareti dell'addome, viene subito dopo per frequenza a quella cervico-facciale: l'infezione origina quasi sempre dall'intestino e si diffonde per lo più per contiguità di tessuto o anteriormente verso le pareti addominali, che vengono infiltrate pur essendo rispettati per lungo tempo la pelle e il tessuto cellulare sottocutaneo (v. anche Bolognesi e Chiurco) (3), o posteriormente nel tessuto cellulare retroperitoneale e in quello del bacino; è invece assai rara la perforazione della raccolta nella grande sierosa addominale, con formazione di peritonite acuta purulenta. Il processo infiammatorio può assumere, in queste sue diverse localizzazioni, la forma pseudoneoplastica: in questo caso si ha lo sviluppo di masse tumorali dure, di dimensioni anche talora notevoli, che vengono distinte, in base ai loro rapporti con la parete intestinale, in due tipi: il cosiddetto actinomicoma intramurale di Hofmeister, in cui il processo non oltrepassa i limiti della sierosa, e l'actinomicoma extramurale, che si sviluppa al di fuori della parete intestinale. In quest'ultimo caso la massa actinomicotica può, in una fase avanzata del suo sviluppo, perdere i primitivi rapporti colla parete intestinale, così che l'intestino può non recare più alcuna traccia dell'avvenuto passaggio dell'infezione micotica attraverso le sue pareti, nè tanto meno apparire affetto nelle sue pareti da processi patologici in atto (Capella) (2).

---

(2) Capella F. *Contributo allo studio dell'actinomicosi*. Boll. Soc. Med. Chir. di Pavia, *53*, fasc. 4, 1939.

(3) Bolognesi G. e Chiurco G. A. *Micosi chirurgiche*. Da Pollacci. *Trattato di Micopat. umana* Vol. II, Siena 1927.

In generale nel decorso di questi casi di actinomicosi a partenza intestinale si osserva un periodo iniziale caratterizzato da disturbi vaghi gastrointestinali, accompagnantesi talvolta a vomito, a febbre, a stipsi o a diarrea, e quasi sempre a dolori addominali più o meno intensi e diffusi. A questo primo periodo (« forma catarrale dell'Actinomicosi » di Partsch) ed a distanza di settimane o di mesi (fino a più di un anno) dall'inizio dei disturbi, si va formando un tumore duro o un piastrone di infiltrazione che finisce per lo più coll'aderire precocemente colla parete addominale. Risulta ovvio come, data una sintomatologia così poco definita e tanto generica, la diagnosi di actinomicoma addominale finisca coll'essere delle più ardue e praticamente solo di presunzione richiedendo sempre, per essere affermata, l'accertamento mediante ricerche culturali o quanto meno la ricerca di colonie micotiche in seno al tessuto.

Nel nostro caso il decorso e gli aspetti della malattia bene si innestano nel quadro morboso che abbiamo ora tracciato: fu presente, poco meno di un anno prima dell'inizio dei primi disturbi riferibili all'ultima fase morbosa, una sintomatologia entero-colitica, con alternanza di diarrea e stipsi, così come era presente da alcuni anni una grave piorrea alveolare (è da sottolineare che la carie dentaria e la piorrea alveolare sono considerate come frequenti focolai di partenza delle infezioni da attinomiceti anaerobi); la malattia, che condusse la nostra paziente in Clinica, fin dagli inizi si presentò con una vivace sintomatologia dolorosa localizzata al fianco D., e con una febbricola, che potevano essere, e l'una e l'altra, espressione del processo infiammatorio granulomatoso svolgentesi profondamente nell'addome; abbastanza precocemente la massa addominale si fece strada verso le pareti addominali, estesamente infiltrandole.

Questi caratteri, se non si possono considerare sufficientemente tipici per orientare decisamente una diagnosi verso l'actinomicosi addominale, pure devono essere tenuti presenti, quando si ponga in discussione la natura del processo granulomatoso da noi osservato: e se questi si aggiungono al dato sierologico positivo per l'*Actinobacterium Israeli*, al quale abbiamo prima accennato, si può ritenere discretamente fondata, anche se non sicuramente dimostrabile, l'ipotesi che all'*Actinobacterium* sia da ascriversi al ruolo eziologico fondamentale nel determinismo del voluminoso granuloma pseudoneoplastico perirenale, che rappresentò la causa della morte della nostra paziente.

***

Accettando come probabile questa interpretazione, un'ultima considerazione rimane da fare. È da ricordare che il coniuge della nostra paziente si ammalò circa 4 anni prima della moglie di una forma morbosa, descritta da uno di noi (Magrassi) (1), come « sepsi lenta da *Actinobacterium Israeli* » con localizzazione epatica, forma morbosa che era ancora in piena evoluzione quando la moglie cominciò a presentare i primi segni di sofferenza. Si deve anzi aggiungere che proprio il ceppo di *Actinobacterium* ricavato dall'emocultura del marito servì per la preparazione dell'antigene usato per le prove sierologiche di fronte al sangue della nostra paziente, risultate così intensamente positive.

Potrebbe perciò essere posto in discussione l'eventuale rapporto esistente

tra le malattie presentate dai due coniugi, che, sia pure con aspetti clinici profondamente diversi, sono da ascriversi all'*Actinobacterium*, l'una con certezza, l'altra con discreta probabilità. Vengono in genere ammesse per gli attinomiceti due modalità di infezione: una *endogena*, considerata più frequente per i tipi anaerobi e una *esogena* ritenuta invece più frequente per i tipi aerobi. Rimane quindi molto incerta quale sia stata la condizione comune ai due coniugi, che abbia permesso in ambedue l'attecchimento di una infezione che viene per lo più considerata di origine endogena: dato degno di nota in questo senso è che in ambedue i coniugi precedette l'inizio delle manifestazioni legate all'infezione una prolungata sindrome diarroica; ma questo dato è semplicemente in accordo con la frequenza con cui una sintomatologia intestinale precede od accompagna l'infezione da attinomiceti anaerobi.

D'altro lato, se la trasmissibilità dell'infezione attinomicotica da uomo ad uomo è descritta nella letteratura sia pure come evenienza eccezionale (Falge, (4), Cope e Williams, (5), non abbiamo elementi sufficienti per concludere che il caso da noi descritto si presti ad appoggiare questa possibilità; e rimane perciò del tutto aperto, e riteniamo insolubile, il problema dell'ipotetico rapporto tra le malattie presentate dai due coniugi.

RIASSUNTO.

Viene descritto un caso di granuloma neoplastiforme perirenale, ad evoluzione mortale, la cui eziologia probabilmente micotica, forse riferibile a un *Actinobacterium Israeli*, viene discussa sulla base dei dati sierologici ed istopatologici.

III.

Istituto d'Igiene della R. Università di Napoli
diretto dal prof. Mario Mazzeo

Vitamina C e poteri immunitari nel coniglio.

Dott. Alfonso Albini, assistente ordinario

Lo stato delle funzioni che la vitamina C ha sui diversi sistemi dell'economia animale è sempre all'ordine del giorno, poichè circa le sue diverse proprietà non si è venuti ad una conclusione definitiva.

Partendo dalla sua funzione antiscorbutica, la quale è stata fino ad ora considerata quale la più specifica studi recenti ci hanno convinti che essa non è unitaria, poichè a determinare la patogenesi dello scorbuto pare concorra anche la deficienza del complesso vitaminico B (Hess).

È stato infatti provato che i fenomeni di carenza, seguiti alla deficienza o mancanza di essa, insorgono soltanto allorchè concomitano altre deficienze dell'alimentazione (Stepp e Künau).

(4) Falce. Cit. sec. Capella (2).
(5) Cope e Williams. Cit. sec. Capella (2).

Nel campo della fisiologia comparata poi sappiamo che alcune specie non hanno necessità della vitamina C per vivere: tali sono i colombi, i polli, i gatti, il vitello, il cane (Mills, Parsons-Hutton, Mc. Collum, Thurston-Eckles, Palmer), così che tale vitamina, a differenza delle altre, sembra essere un elemento non del tutto indispensabile per la vita.

Per quel che riguarda l'azione antinfettiva della vitamina C le conclusione degli AA. sono altrettanto disparate quanto quelle concernenti le altre proprietà ora dette, e pur convenendo che l'opinione della maggioranza propende ad ammettere tale potere protettivo, ricerche più obbiettive ed accurate lo escludono o per lo meno ne limitano di molto la importanza pratica. L'azione in proprio antinfettiva che l'acido ascorbico svolge, pare debba consistere in: aumento dei poteri di difesa dell'organismo (potere battericida del sangue, potere complementare, fagocitosi, dovuta ad attivazione delle opsonine del plasma e che dovrebbe render conto della supposta azione antibatterica della vitamina C).

Lo Scartozzi prende in esame i rapporti tra vitamina C e due principi di ordine immunologico del siero: il complemento e l'emolisina naturale, e conclude che l'acido ascorbico non influisce o poco su questi poteri, pur aumentando quello battericida del sangue. Cappelli invece avrebbe notato aumento del complemento dopo cinque iniezioni di acido ascorbico. Trimarchi e Salvo, in conigli immunizzati a mezzo d'iniezioni intravenose di emasie di bue e trattati in pari tempo con iniezioni sottocutanee di acido ascorbico, ebbero una produzione di emolisine antibue molto superiore che nei conigli controllo, che non erano stati sottoposti al trattamento vitaminico. Il Cotrufo, in conigli sottoposti pure ad immunizzazione attiva contro il tifo e contemporaneamente trattati con vitamina C, ha notato un aumento del potere agglutinante, del potere fagocitario, del potere battericida e del potere di fissazione del complemento.

D'altra parte le dott.sse Montaldi e Passerini, in tre lotti di cavie tenute rispettivamente in avitaminosi, in iperavitaminosi ed a dieta normale, e trattate con identiche dosi di vaccino antitifico, hanno osservato che la risposta immunitaria è massima nelle cavie tenute a dieta normale, mentre quelle avitaminizzate ed iperavitaminizzate dimostrano comportamento presso a poco analogo e decisamente inferiore alle prime. Anche le esperienze di Schwarz e Hochvald, dimostrano che la somministrazione di acido ascorbico non dà nelle cavie una produzione maggiore di precipitina contro il siero umano o di cavallo.

In relazione con questi reperti sperimentali sulle reazioni immunitarie provocate a mezzo delle vaccinazioni, stanno le osservazioni fatte nel decorso delle infezioni, sia spontanee che provocate, con prove di carico o di carenza. Anche qui i risultati ottenuti non sono concordi e, sotto questo punto di vista, confermano l'ineguaglianza dei pareri di sopra accennati. Secondo alcuni sperimentatori (Heymann, Hojer, ecc.) la resistenza alle infezioni diminuirebbe nello stato di C-ipoavitaminosi, secondo altri (Grant-Jaffe, Hotta, Di Bella) la vitamina C non avrebbe alcuna influenza protettiva contro la infezione. Per due malattie in modo particolare è stata osservata una certa funzione benefica della vitamina C: la difterite e la tubercolosi. Gli esperi-

menti sulla tossina difterica, sia in animali da esperimento che nell'uomo, hanno svelata sempre un'azione benefica di tale fattore che è stata interpretata come effetto di un potere disintossicante di essa vitamina. Negli animali intossicati a mezzo della tossina difterica, si è potuto ottenere un prolungamento della sopravvivenza, nell'uomo l'azione disintossicante dell'acido ascorbico si è dimotrata in vitro, saggiando in soggetti Schick-positivi l'azione dei miscugli di tossina e vitamina. Warz e Cislaghi videro che la tossina difterica, neutralizzata per mezzo dell'acido ascorbico, non riprende più il suo potere tossico pur neutralizzando tale sostanza, contenuta nella miscela, con idrato di sodio.

Mc. Conkey e Smith, somministrando vitamina C a cavie che precedentemente avevano ingerito sputo tubercolare, potettero constatare che gli animali così trattati, erano protetti contro l'insorgenza di ulceri tubercolari dell'intestino. Forster ha studiato il ricambio della vitamina C in 150 casi di affezioni svariate agli effetti della profilassi di infezioni post-operatorie, ed è venuto alla conclusione che la somministrazione della vitamina C migliora di molto lo stato degli ammalati e la prognosi dell'intervento operatorio. Von Euler avrebbe notato un potere difensivo dell'ascido ascorbico e, in modo più deciso, del succo di limone contro l'infezione da pneumococco; e Lauber avrebbe visto resistere i topi bianchi alla stessa infezione, dopo trattamento preventivo di essi con vitamina C

L'intimo meccanismo dell'acido ascorbico, qual'è inteso oggi, potrebbe svelarci la ragione di molte reazioni organiche e con uno studio più sistematico condotto sui tessuti e sugli organi degli animali vitaminizzati, orientarci verso una pratica difesa contro le infezioni e verso la prevenzione di altre manifestazioni morbose. In questi ultimi anni ha trovato maggiori consensi l'ipotesi che attribuisce alla vitamina C un potere riducente, estrinsecantesi col trasporto d'idrogeno nei tessuti e con l'equilibrio del potenziale ossiriduttivo del reticolo endotelio. Tutto ciò è ammesso in concomitanza con il reperto dell'acido stesso nei tessuti e nei liquidi organici sotto le due forme: ossidata e ridotta. In altri termini la vitamina C interverrebbe nei fenomeni che stanno a base degli scambi respiratori tissurali, attivandoli (Coppo, Cattaneo e Morellini), il che ha non poco valore sul decorso dei processi infiammatori, nonchè sui processi anabolici e catabolici del ricambio organico. Inoltre le ricerche di Neufeld, tendono a mostrare che la vitamina C non agisce secondo una maniera autonoma: i rapporti fisiologici esistenti tra gli ormoni e le vitamine offrono un vasto campo di studi.

Ricerche personali. — L'importanza dottrinaria e pratica dell'argomento da una parte, e dall'altra le discordanze osservate nei dati forniti dagli AA. che si sono interessati di esso, mi ha indotto ad eseguire ulteriori ricerche sull'influenza che la vitamina C ha sulla risposta immunitaria dell'organismo in animali (conigli) sottoposti ad immunizzazione specifica contro il tifo. Le indagini sono state fatte sul sangue, sia separatamente sugli elementi figurati di esso (numero delle emasie, numero dei leucociti, ecc.) che sul siero (potere agglutinante, potere complementare).

Per tutte queste ricerche mi sono servito di 16 conigli del peso medio di Kg. 1,800 che ho distinti in quattro lotti nel modo seguente: Gli animali

del 1° lotto venivano contemporaneamente inoculati con vaccino antitifico e trattati per via parenterale con vitamina C; quelli del 2° lotto subivano soltanto l'immunizzazione specifica a mezzo del vaccino antitifico. Degli altri conigli non vaccinati, quelli appartenenti al 3° lotto ricevevano un carico di vitamina C e quelli del 4° gruppo, tenuti a dieta normale, funzionavano da controllo.

L'immunizzazione veniva fatta mediante 5 iniezioni endovenose di vaccino antitifico, a distanza di 7 giorni l'una dall'altra.

Mi sono servito sempre dello stesso ceppo del bacillo del tifo, variando però ogni volta il numero delle cellule batteriche inoculate. Le prime due iniezioni vennero praticate con 2 cc. di una sospensione batterica, ottenuta diluendo 5 ansate normali di una patina colturale di 24 ore di bacillo del tifo in altrettanti cc. di soluzione fisiologica sterile, in modo da iniettare un miliardo di germi per chilogrammma di peso del corpo. Questa dose, come ho detto, si aumentava progressivamente, portandola ad un massimo di 6 miliardi per kg. di peso del corpo, alla 5ª ed ultima inoculazione.

I germi venivano uccisi, esponendone le sospensioni per 30 minuti alla temperatura di 56° C.

Anche la vitamina non fu sempre somministrata in eguali dosi, ma si fece oscillare da un minimo di 1000 U.I. (eguale a ctgr. 5 di acido ascorbico cristallizzato) ad un massimo di 5000 U. I. La somministrazione veniva fatta a giorni alterni, per via sottocutanea.

L'uso di dosi progressive, fatta a breve scadenza l'una dall'altra, è stata da me escogitata in base ad un criterio di carico, sia pure empirico, di tale elemento nel sangue, evitando di ricorrere a metodi di dosaggio altrettanto indaginosi quanto poco fedeli. La tecnica recentemente suggerita da Wright I. S., Lilienfeld A. e Mc Nenathen E. per il dosaggio della vitamina C nelle urine, tecnica che sembrerebbe meglio conciliare le esigenze della pratica con i bisogni scientifici, richiede un controllo delicato e continuo sull'eliminazione delle urine, nonchè un trattamento speciale preventivo che non sempre si può ottenere negli animali da esperimento. Inoltre il metodo di determinazione di Tillmann del 2-6 diclorofenolindifenolo, dà a volte degli scarti notevoli, forse dovuti al diverso potere di diluizione che ha il rene nei vari individui, scarti che non permettono intanto di stabilire dei termini precisi e fissi di paragone.

Inoltre per mettermi nelle migliori condizioni atte ad assicurare un carico di vitamina nel sangue di animali trattati, ho di proposito scartata come via di somministrazione quella orale. Le molte cause di errore avutesi in seguito a tali introduzioni, pare siano dovute ai vari difetti anatomici e funzionali del tubo digerente, difetti che possono ostacolare l'assorbimento della vitamina (Tarsitano, W. Stepp ed H. Schroeder, Marin, ecc.).

Degli 8 conigli inoculati, 2 (il 6° ed il 7° del secondo lotto) sono morti tra la prima e la terza dose di vaccino. All'autopsia sono state notate alterazioni anatomopatologiche a carico del fegato che presentava l'aspetto caratteristico di quest'organo nelle infezioni (prosciutto cotto), del cuore che era alquanto dilatato e della milza, ipertrofica e fortemente congesta.

Nella Tabella che segue sono esposti i risultati delle ricerche citometriche e sierologiche eseguite.

Trattamento	Emarie per mm.^{3}	Leucociti pee mm^3	Emogl. %	Formula leucocitaria Media per ogni gruppo	Potere agglutin.	Poeere compl.
Gruppo I. Conigli vaccinati e vitamina C.	5.280.000 4.900.000 5.000.000 5.400.000	7.400 5.800 8.000 6.800	60 % 55 % 70 % 75 %	Linf. 50 %. Poli pseu-45 %. Poli eos. 1 %. Mon. ½ %. Miel. ½ %. Forme di pass. ½ %. Basofili 2 %.	1 : 10.000 1 : 12.000 1 : 10.000 1 : 12.000	0.4 0.5 0.3 0.4
Gruppo II. Conigli vaccinati e senza vitam. C.	4.800.000 + + 4.200.000	6.500 7.200	45 % 50 %	Linfoc. 35 %. Pseu-eos. 40 %. eosinofili 4 %. mon. e forme di pass. 5 %. basofili 4 %.	1 : 10.000 1 : 10.000	0.6 0.7
Gruppo III. Conigli trattati con vitamina C.	5.700.000 5.800.000 6.200.000 5.300.000	8.600 10.000 9.100 11.000	70 % 60 % 55 % 60 %	Linfoc. 30%. Pseu-eos. 65 %. eosinof. 0,5 % mon. e forme di pass. 2 %, basofili 2 %.	1 : 20 — — —	0.3 0.4 0.3 0.5
Gruppo IV. Conigli a dieta normale.	5.000.000 4.600.000 5.250.000 4.800.000	6.500 7.000 7.200 8.000	50 % 60 % 50 % 50 %	Linfoc.. 58 %, Pseu-eos. 35 %, eosinof. 2 %, mon. e forme di pass. 2 %, miel. 1 %, basofili 2 %.	— — — —	0.7 0.9 0.9 0.8

Per l'esame del potere agglutinante mi sono servito del metodo dell'agglutinazione macroscopica abituale. Per il dosaggio del potere complementare ho adottato il seguente procedimento: In una serie di provette da sierologia ho distribuite quantità progressive di siero di sangue degli animali in esperimento, a cominciare dalla dose di 0,1 cc. e aumentando di altrettanto per ogni provetta, fino ad arrivare ad un massimo di 1 cc. nell'ultimo tubo. Ho riportato il volume del liquido in ciascuna provetta ad 1 cc. con l'aggiunta di soluzione fisiologica. Ho aggiunto l'ambocettore emolitico nella quantità di 1 cc. per ogni tubo ed ho lasciate le miscele in termostato per un'ora, prima della lettura.

Come si può rilevare dai risultati esposti, la crasi del sangue è stata nettamente influenzata dall'acido ascorbico iniettato, per cui si sono avute decise modificazioni nel numero delle emasie e in quello dei leucociti, con aumenti di tali cellule, nonchè spostamenti della formula leucocitaria, in cui il numero dei linfociti grandi è stato soppiantato in gran parte dai pseudo-eosinofili che nel coniglio hanno la funzione dei polinucleati neutrofili.

Questi dati avvalorano il concetto, secondo il quale, l'azione protettiva dell'acido ascorbico contro le infezioni, sarebbe quella di esaltare le forze organiche di difesa. Essi concordano con le osservazioni di Sporl e Pongratz, i quali, sperimentando nelle cavie in preda ad infezione sperimentale da bacerium Coli, hanno avuto, mediante somministrazione generosa di acido ascorbico, la comparsa di una netta leucitosi. Enfinger ha dimostrato a sua

volta una funzione normalizzatrice da parte della vitamina C sui globuli bianchi.

Pare invece che l'azione difensiva della vitamina C nelle infezioni non possa riportarsi ad una funzione svelenante sulle tassine microbiche, sia in vivo che in vitro, come vorrebbero alcuni AA. (Secchi, Nai, Morselli, ecc.). A questo riguardo i pareri sono discordi, in quanto che altri AA. (Storm v. d. Leeuwen e Verzar, Ryozi Tazawua) negano questa azione svelenante delle vitamine su certi veleni (tossine batteriche ed alcaloidi). Del resto, come osserva il Rondoni « l'infezione è un processo d'intossicazione per veleni batterici, ma non è solamente questo: le infezioni finora sperimentate sono poche ed una è la più cementata, la carbonchiosa, nella quale per l'appunto l'elemento tossico passa in seconda linea in confronto a quello propriamente infettivo (moltiplicazione dei germi); e quest'ultimo è dominato da complesse funzioni vitali, per es: la fagocitosi, la cui compromissione può aggravare l'infezione, anche se la sensibilità ai veleni batterici non fosse per avventura aumentata ».

Più discordi con quelli di altri AA. (Cattaneo e Morellini, Vasile, Cotrufo) sono i dati che si riferiscono al potere agglutinante del siero di sangue che nelle mie esperienze non è stato affatto influenzato dal trattamento vitaminico. Ciò non credo possa incriminare il valore antinfettivo della vitamina C, se si considera, come ricerche ed osservazioni di autorevoli studiosi hanno dimostrato, che l'agglutinazione non è da interpretarsi necessariamente come legata al processo immunizzante dell'organismo (Pfeiffer, Kolle, Lewy).

Il tasso emoglobinico non ha subìto alcuna influenza per l'inoculazione di vitamina C, mentre il potere complementare si è dimostrato più elevato nel 1° e 3° lotto di conigli, trattati con tale vitamina. Ciò concorda con le vedute di Coppo, sopra citate.

Conclusioni. — 1°) L'influenza benefica che la vitamina C ha sul decorso delle malattie infettive, pare debba attribuirsi all'azione da essa svolta sui processi di difesa immunitari.

2°) Il trattamento da me fatto con vitamina C da solo e nel decorso di una vaccinazione specifica, ha determinato infatti nei conigli una modificazione della crasi del sangue, con aumento dei polinucleati neutrofili, nonchè un esaltamento del potere complementare.

3°) Nessuna influenza invece si è avuta sul potere agglutinante del siero.

4°) L'acido ascorbico pare agisca dunque stimolando la reattività delle cellule e favorendo la fagocitosi.

RIASSUNTO.

L'A. ha studiata l'influenza dell'acido ascorbico sullo sviluppo delle reazioni immunitarie sia in animali vaccinati contro il tifo che in quelli ai quali tale trattamento non era stato fatto. Egli ha notato che la vitamina C è capace di esaltare da sola l'emopoiesi e di determinare un aumento dei polinucleati neutrofili. Anche il potere complementare del siero di sangue viene influenzato bene dall'uso di tale vitamina. Il potere agglutinante invece subisce un aumento soltanto in relazione con l'uso del vaccino, la vitamina non avendo su di esso alcuna influenza.

BIBLIOGRAFIA.

ADDARII. *L'azione glicoregolatrice delle vitamine*. Arch. Fisiopat. Clin. Ric., 8, 37, 1 (1940)

BARTELHEIMER. Deut. Archiv. für Klin. Medizin, n. 5-6 (1938).

F. CAPPELLI. *Vitamina C e potere complementare del sangue*. Pathologica, 1936.

CATTANEO e MORELLINI. Reazioni immunitarie e sostanze riducenti. Bollett. Istitut. Sierot. Milan. 1939 pag. 52.

COPPO. Le Vitamine. Vallecchi. Editore Firenze 1940.

COTRUFO. Giornale di Batt. e Imm., 18, 1937, pag. 294.

E. FORSTER. Schweiz. med. Wochenschr. N. 34 1937.

HASSELBACH. Zeitschr. f. Tuberk. 1936.

HEYMANN. Zeitschr. Kinderheilk, 49, 748 (1930).

HESS. Journ. infect. dis. 23, 438, 1918.

HÖJER, WESTIN. Deutal Cosmos, 67, 1 (1925).

LAUBER. Brun's Beitr., 158, 633, 1933.

LUSTIG-GALEOTTI. Patologia generale, Vol. I, Soc. Ed. Lib. Mil. (1923).

MARIN P. *Scorbuto da distruzione batterica intestinale da vitamina C?*

MC COLLUM, KRUSE. Journ. Biol. Chem., 96, 519 (1932).

MC CONKEY e SMITH. Journ. exp. Med. n. 58, 1933.

MILLS. Biochem. Journ., 26, 704 (1932).

MONTALDI e PASSERINI. *Influenza dell'acido ascorbico sulla produzione sperimentale di agglutinina antitifica*.

NEUFELD. Klinische Wochenschrift, t. XIV, 42. 1935, pag. 1509.

NUZZI. Boll. Soc. It. Biol. Sperim. Vol. IX, fasc. 7, 1935.

PARSONS-HUTTON. Journ. Biol. Chem., 59, 97 (1924).

RONDONI. *Vitamine e resistenza immunitaria con speciale riguardo alla tubercolosi*. Ist. Bioch. Ital.

STEPP e SCHRÖDER. Klin. Woch., pag. 147, 1935.

STEPP e KÜNAU. Vitamine. La Clinica Moderna di Klemprer. Suppl. pag. 1.

SZENT-GYÖRGI. Journ. biol. Chem. 90, 385 (1931); 94; 483 (1932).

ID. Deutsche med. Wochenschr., 1932, I; 852.

TARTISANO. Riforma Medica, n. 33, 1936.

TARTISANO e SPENA. Rif. Med. 1936.

TRIMARCHI e SALVO. *Azione dell'acido ascorbico introdotto per via parenterale nel coniglio sull'azione di emolisine antibue*. Rass. Intern. Clin. e Terap. 1939, Vol. 20, n. 22, pag. 947.

THURSTON, ECKLES, PALMER. Journ. Dairy Sei, 12, 394, (1929).

VASILE. *Ricerche sull'azione biologica della vitamina C*. Rivista San. Sic. 1937, n. 11, pag. 633.

VON EULER. Arch. Chem. Miner. Georg., n. 19, 1933.

WARZ e CISLAGHI. Bollett. Ist. Sier. Milanese (1936).

IV.

R. Università di Bologna - Istituto di Radiologia
Direttore Prof. G. G. Palmieri.

Istituto di Patologia Speciale Medica e Metodologia Clinica.
Direttore: Prof. F. Schiassi.

Il volume del polmone nella polmonite lobare.

Dott. Gualtiero Marzocchi, radiologo dell'Ist. di Patologia

Nel corso della polmonite acuta può riscontrarsi, a volte, una sindrome così detta pseudopleuritica, che si presenta con i segni propri del versamento (retrazione di un ;emitorace, mancanza del f. v. t., ottusità, soffio bronchiale dolce, segni radiologici d'innalzamento dell'emidiaframma corrispondente), sebbene la presenza di liquido pleurico non possa, in nessun modo, venire ammessa: la puntura esplorativa risulta, infatti, completamente negativa e la retrazione dell'emitorace scompare rapidamente con la guarigione del processo infiammatorio.

È bensì vero che, come hanno dimostrato Palmieri ed Urbani, può esser presente, in una gran parte dei processi pneumonici e broncopneumonici acuti, una reazione pleurica rilevabile solo radiologicamente, talora segmentaria, non di rado anche controlaterale; ma tale reperto, essenzialmente radiologico (presenza della banderella opaca marginale per un'altezza variabile), non può costituire l'elemento fondamentale della sindrome alla quale ho or ora accennato.

Tale sindrome non può trovare una facile interpretazione poichè il riscontro di uno o più lobi polmonari colpiti da un processo di polmonite franca e ridotti di volume è in contrasto con la nozione comune che il polmone epatizzato si ingrandisca talmente da raggiungere il volume della completa inspirazione (Kauffmann). Di tutti gli anatomopatologi ve ne è, infatti, uno solo (Mc Callum) che ammetta un impiccolimento del lobo colpito.

Il difficile problema patogenetico della sindrome in parola può dirsi che sia stato affrontato per la prima volta, e in modo originale, soltanto nel 1935 ad opera di F. Schiassi il quale, al III Raduno dei Medici dell'Italia del Nord, svolse una relazione concernente varie questioni di semeiotica e terapia delle pleuriti. In tale circostanza, appunto, la sindrome trovò, per la prima volta, un'illustrazione completa, nonchè un'interpretazione patogenetica. Fu ammesso, infatti, da F. Schiassi, che la diminuzione di volume del polmone derivi dal fatto che il parenchima sano, adiacente al focolaio pneumonico, riduca il proprio contenuto aereo per un processo di costrizione attiva riflessa, capace di portare ad un vero collasso.

Compiute queste prime osservazioni, il mio Maestro prof. F. Schiassi mi ha indotto a proseguire nello stesso campo d'indagine studiando, col sussidio dell'indagine radiologica, le alterazioni di volume riscontrabili a carico

del polmone, colpito da un processo di polmonite franca, in tutti i casi di nostra osservazione.

Una tale ricerca sistematica mi ha portato a rilevare un dato che mi sembra meritevole di essere riferito che, cioè, anche all'infuori della sindrome pseudopleuritica, i lobi epatizzati, nella grande maggioranza dei casi, presentano una riduzione di volume, documentata dalla retrazione toracica, dalla sopraelevazione di un emidiaframma e dallo spostamento del mediastino verso il lato colpito, mentre non ci hanno mai mostrato segni di quell'ingrandimento che, secondo gli anatomopatologi, dovrebbe essere abituale.

Un simile contrasto tra quanto viene riscontrato in vita e quanto risulta, invece, dall'esame necroscopico può, tuttavia, trovare un'interpretazione abbastanza soddisfacente se si ammette che l'aumento di volume del lobo colpito, riscontrato dagli anatomopatologi, sia soltanto apparente per il fatto che, in seguito all'aperura del torace, il parenchima polmonare epatizzato non ha la possibilità di retrarsi al pari di quello sano, che nello stato cadaverico si libera di gran parte del proprio contenuto aereo. Ciò che meno si comprende è, invece, come i radiologi abbiano generalmente accettato il concetto anatomopatologico dell'aumento di volume del lobo colpito od abbiano fatto solo qualche cenno intorno alla possibilità di riscontrare una diminuzione di ampiezza degli spazi intercostali corrispondenti, senza mai fermarsi a cercare una spiegazione del fatto. Evidentemente i vari segni che si accompagnano alla riduzione di volume del polmone, e che sopra abbiamo ricordato, sono stati semplicemente ritenuti effetto di quella reazione pleurica, che accompagna sempre la polmonite, e, perciò, ritenuti di scarso interesse.

Sfogliando alcuni tra i più recenti Trattati di Radiologia, possiamo facilmente convincerci come sia sempre stato trascurato il rilievo delle possibili variazioni di volume presentate da un polmone epatizzato, mentre, invece, si è cercato di cogliere ogni particolare morfologico del focolaio pneumonico.

Teschendorf, ad es., nel suo « Lehrbuch der roentgenologischen Differentialdiagnostik der Erkrankungen der Brustorgane », separa, per comodità didattica, le affezioni polmonari che si presentano allo schermo con opacamento ed aumento di volume del polmone colpito, da quelle in cui l'opacamento si accompagna, invece, a diminuzione di volume dell'organo, e pone la polmonite tra le affezioni del primo gruppo.

È tuttavia curioso notare come, proprio nel radiogramma riportato ad illustrarne uno dei quadri più tipici, risulti evidente la retrazione dell'emitorace colpito.

Spiller e Krohn, nel loro Trattato « Praktikum der Röntgendiagnostik der Thoraxorgane », seguendo l'esempio della maggior parte degli A. A., non danno indicazioni sul volume del polmone colpito dal processo pneumonico, ma, solo in un caso di polmonite del lobo superiore destro, fanno rilevare che la trachea è deviata verso il lato malato, e, in un altro caso ad uguale localizzazione, pongono in rilievo che la piccola scissura, che segna il limite inf. dell'infiltrazione, si presenta spiccatamente concava verso il basso, indicando, con ciò, lo stato atelettasico del lobo colpito.

Nel Trattato di Schinz, Baensch e Friedl si trova semplicemente, a questo proposito, che nella polmonite del lobo sup. destro l'immagine della piccola scissura, in dorso-frontale, può presentarsi come una linea diritta o incurvata

in senso caudale o, più raramente, verso l'alto. Viene illustrato un caso in cui dapprima si è avuto un infiltrato della base del lobo superiore destro a limite inf. concavo verso il basso e in cui, a distanza di quattro giorni, si è notato l'estendersi dell'infiltrazione a quasi tutto il lobo ed un cambiamento nell'aspetto del suo limite inf. che, ancora abbastanza netto, era divenuto convesso verso il basso, per riprendere poi il primitivo andamento dopo altri tre giorni.

A questo proposito ci sembra utile ricordare con quanta prudenza debba sempre essere emesso un giudizio sul volume del polmone che si basi sull'osservazione del decorso degli interlobi, poichè questi presentano una tale variabilità normale di sede e di andamento, da poter trarre in inganno molto facilmente l'osservatore. Solo quando gli interlobi appaiono molto netti e gli incurvamenti molto spiccati si potrà invocare l'intervento di un fattore patologico.

Nel caso citato da Schinz, ad es., non si può ammettere senz'altro, come sembrerebbe naturale, che l'incurvamento della piccola scissura riscontrato nella seconda radiografia sia dovuto ad un aumento di volume del polmone epatizzato, ma si deve prendere in considerazione l'ipotesi che il cambiamento del decorso della scissura e la sua minore nettezza siano dovuti all'estendersi del processo alla parte contigua del lobo inferiore.

In uno dei nostri casi (VII), come vedremo più avanti, si è riscontrato appunto, un quadro radiologico simile a quello della seconda radiografia del caso di Schinz ed il reperto anatomopatologico ha dimostrato l'estensione plurilobare del focolaio.

Negli altri Trattati consultati (Assmann, Busi, Cottenot, Lamarque, Trattato italiano di Radiologia ecc.) non viene fatto alcun cenno sulla modificazione di grandezza del lobo invaso da un infiltrato pneumonico.

Nel recentissimo lavoro di Fossati e Valsecchi, in cui sono accuratamente studiati i vari quadri radiologici della polmonite crupale, sulla scorta di numerose osservazioni personali e di una completa rivista critico sintetica sull'argomento, vengono citati alcuni A. A. (Thoenes, Wallgreen, St Engel, Griffith, Ching-Wu, Robertson, Coryllos-Birnbaum, Hart, Westermark, ecc.), i quali avrebbero notato che, nello stadio d'epatizzazione, il mediastino può spostarsi verso il lato leso e che l'emidiaframma corrispondente può sopraelevarsi. Secondo Chin-Wu e Robertson, che si sono occupati più a fondo di questo argomento, questi fatti vengono considerati come l'effetto di una riduzione di volume del lobo infiltrato, conseguente alla diminuzione del contenuto gassoso. Non si trova, però, una spiegazione del perchè la massa d'aria scacciata dagli alveoli debba essere tanto superiore al volume del trasudato, che viene a sostituirla entro la cavità degli alveoli stessi, da determinare una diminuzione globale di volume del polmone. Fossati e Valsecchi preferiscono, pertanto, interpretare la sopraelevazione di un emidiaframma (riscontrata soltanto in due casi personali) come effetto di una paresi diaframmatica secondaria a reazione infiammatoria della pleura basilare o ad interessamento del frenico.

Quanto allo spostamento del mediastino, essi affermano di non averlo mai riscontrato, sebbene in uno dei loro casi (fig. 11 del citato lavoro) risulti evidente uno spostamento della trachea dal lato del focolaio ed in altri due casi (fig. 22 e 27) sembri di scorgere una lieve deviazione del mediastino verso il lato malato.

Gli AA. non si fermano poi a cercare di interpretare il significato della retrazione della gabbia toracica corrispondente all'infiltrato, considerandola, probabilmente, una semplice espressione dell'infiammazione pleurica concomitante.

Thoenes che, in un notevole numero di casi di polmonite di lattanti e divezzi, aveva notato uno spostamento del cuore dal lato colpito e che, su quattro necroscopie eseguite, aveva rinvenuto due volte un impicciolimento del lobo infiltrato, ritenne il fenomeno come espressione del formarsi di zone d'atelettasia circostanti al focolaio, ma non si addentrò nell'interpretazione patogenetica di tale processo atelettasico.

Wallgreen, che in cinque casi di polmonite infantile aveva ottenuto il medesimo reperto radiologico, pensò, anzichè ad una diminuzione di volume del polmone malato, ad un aumento di quello sano.

Bollini e Golfarelli, invece, hanno cercato d'interpretare la riduzione di volume del polmone infiltrato richiamandosi all'ipotesi di Schiassi, più sopra ricordata, secondo la quale si formerebbe un processo di atelettasia attiva attorno al focolaio pneumonico.

Questi, che più d'ogni altro si sono fermati a considerare le alterazioni di volume del polmone epatizzato e che hanno altre ricerche in corso su questo argomento, hanno riscontrato in ben 21 casi, su 27 studiati, segni di atelettasia concomitante al processo pneumonico.

In 17 di questi casi tali segni erano rappresentati da una retrazione più o meno spiccata dell'emitorace leso, imputabile soltanto in tre casi a fatti pleurici pregressi. Dei 10 soggetti, in cui si era mantenuta la simmetria della gabbia toracica, 2 presentavano sopraelevazione dell'emidiaframma corrispondente ed altri due deviazione omolaterale del mediastino.

Gli stessi A. A. hanno potuto osservare, in alcuni malati seguiti per alcuni giorni, come, di solito, la retrazione del tessuto polmonare infiltrato non sia iniziale, ma aumenti col crescere dell'opacità pneumonica e spesso scompaia con la risoluzione radiologica, quando permane ancora il segno della reazione pleurica, sotto forma della caratteristica banderella marginale.

In uno solo dei loro casi il mediastino appariva deviato verso il lato sano.

Data la scarsità degli studi compiuti sull'argomento, noi abbiamo pertanto ritenuto non del tutto inutile prendere in considerazione le alterazioni di volume che si verificano a carico del tessuto polmonare epatizzato, in tutti i soggetti capitati sotto la nostra osservazione, nonchè ricercare una possibile interpretazione dei fatti rilevati.

Purtroppo il nostro materiale di studio non è molto abbondante, poichè, comunemente, nei polmonitici acuti l'esame radiologico viene limitato alla semplice radioscopia o, in alcuni casi, completamente omesso. Occorre, poi, tener presente che solo una parte dei malati da noi osservati ha potuto venire utilizzata per le nostre ricerche, in quanto abbiamo dovuto eliminare tutti coloro che presentavano affezioni pleuro-polmonari pregresse o versamenti pleurici in atto o focolai bilaterali; è ovvio, infatti, come la bilateralità del processo, togliendo ogni possibilità di un giudizio comparativo, renda molto incerto ogni apprezzamento sulle variazioni di ampiezza di un emitorace o sulle alterazioni di sede di un emidiaframma e tolga interesse agli eventuali spostamenti del mediastino.

Dopo questa cernita, i casi che abbiamo potuto prendere in considerazione si sono ridotti a 11, numero certamente esiguo, ma non tanto da ren-

dere privi di fondamento i nostri rilievi. Di ognuno dei nostri soggetti riportiamo qui sotto, schematicamente, i principali dati semeiologici e radiologici, aggiungendo qualche cenno sul reperto necroscopico per quelli che sono deceduti.

Caso I. — G. Oliviero, di anni 12. E. O. Meningismo. Dolori addominali. Emitorace D retratto; f.v.t. aumentato su tutto l'ambito polmonare dello stesso lato; suono di percussione ipofonetico e soffio bronchiale.

Esame radiologico (eseguito in V giornata) (fig. 1). Emitorace D notevolmente retratto, emidiaframma corrispondente rialzato, mediastino alquanto deviato verso D. In corrispondenza dei due terzi inf. del lobo sup. D si nota un opacamento assoluto, omogeneo, delimitato nettamente in basso dalla piccola scissura, la quale si presenta concava verso il basso. Tutto il resto del campo polmonare presenta una forte velatura attraverso la quale è visibile la notevole accentuazione della trama vasale.

Esito: guarigione in VIII giornata.

Caso II. — C. Marino, di anni 44. E. O. dolore puntorio alla base dell'emitorace D, che presenta escursioni respiratorie ridotte; f.v.t. aumentato a D nella regione scapolo-

Fig. 1. Caso I.

Fig. 2. Caso II.

Fig. 3. Caso III.

vertebrale e leggermente diminuito al di sotto di questa zona; ottusità percussoria nella regione che presenta aumento del f.v.t., ipofonesi al di sopra ed al di sotto di essa; soffio bronchiale in corrispondenza dell'ottusità. Una puntura esplorativa, eseguita in V giornata, nella parte post del IX spazio intercostale, dà esito a circa un mezzo cc di liquido ematico.

Esame radiologico (eseguito in V giornata) (fig. 2). Opacità intensa, omogenea dei due terzi inf. dell'emitorace D, che sfuma gradatamente verso l'alto lasciando l'apice quasi del tutto libero. Ombra diaframmatica non visibile. Gli spazi intercostali sono nettamente ristretti nella metà sup. dell'emitorace colpito: nel resto dell'emitorace le ombre costali sono completamente coperte dall'opacità descritta.

Esito; decesso in VIII giornata. Reperto necroscopico: polmonite massiva fibrinosa D. Segni di pleurite fibrinosa recente a D senza liquido ed in corrispondenza dell'emidiaframma di S. Pericardite fibrinosa recente.

Caso III. — A. Emma, di anni 46. E. O. dolore puntorio alla base dell'emitorace S. Nella regione scapolo-vertebrale di S. f.v.t. aumentato, ipofonesi e soffio bronchiale.

Esame radiologico (eseguito in V giornata) (fig. 3). Sel terzo medio del campo polmonare S si nota un intenso opacamento che sfuma gradatamente, senza limite netto verso l'alto e verso il basso. Non si nota retrazione toracica, nè alcun altro segno che riveli una riduzione di volume del polmone colpito.

Esito: guarigione in VIII giornata.

Caso IV. — T. Anna, di anni 34. E. O. Dolore alla spalla S durante l'esordio della malattia. In II giornata respiro leggermente soffiante alla base dell'emitorace S, posteriormente; in terza giornata compaiono ipofonesi e soffio bronchiale netto nella stessa zona.

Esame radiologico (eseguito in III giornata) (fig 4). Spazi intercostali ristretti a S.

Nel terzo inf. del campo polmonare dello stesso lato si nota un forte opacamento che sfuma verso l'alto. Ilo polmonare ingrandito. Emidiaframma S non visibile.

Esito: guarigione in VI giornata.

Caso V. — Z. Alfonso di anni 43. E. O. Dolore puntorio alla base dell'emitorace D. Da questo lato si nota retrazione della parete toracica e, limitatamente al terzo inf. dell'emitorace, diminuzione del f.v.t., ottusità, soffio bronchiale alquanto aspro.

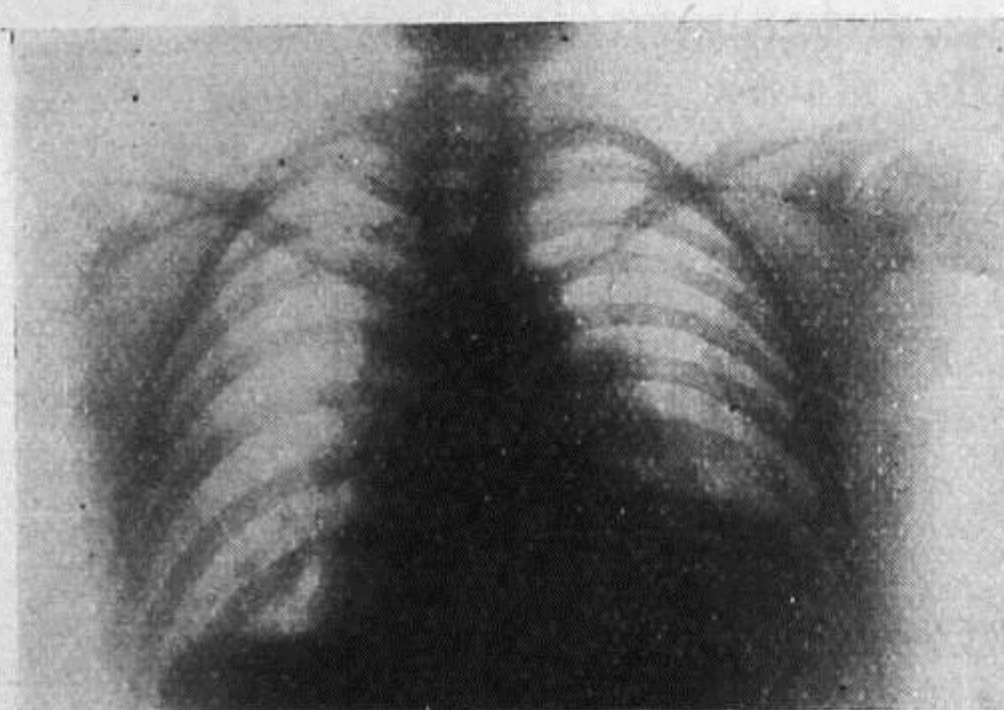



Fig. 4. Caso IV.

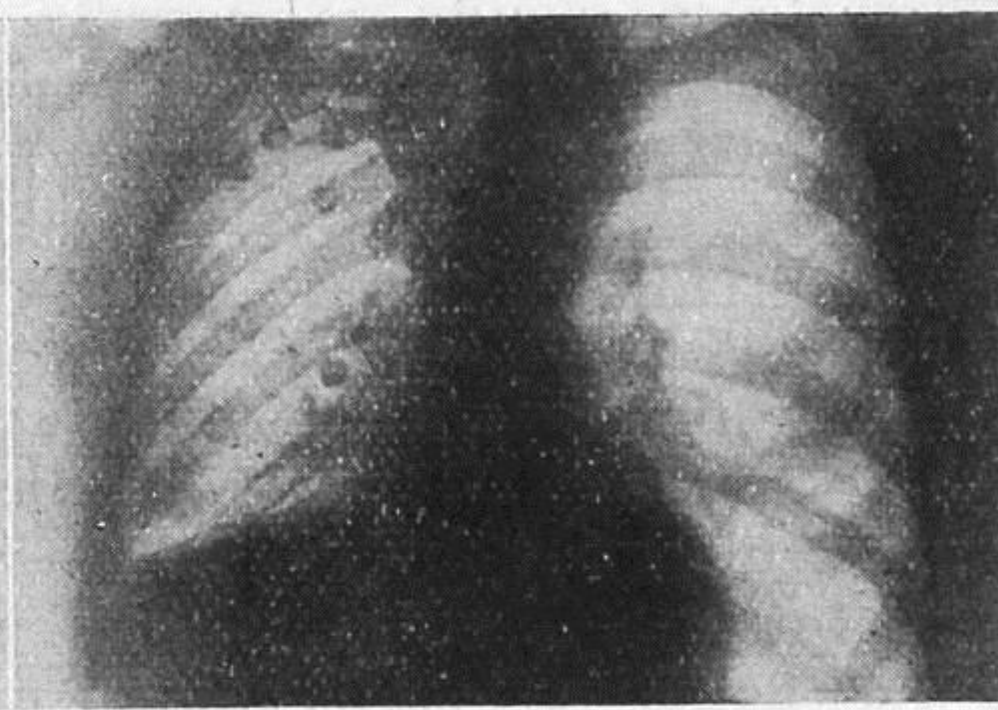



Fig. 5. Caso V.

Fig. 6. Caso VI

Esame radiologico (eseguito in VI giornata) (fig. 5). Retrazione dell'emitorace D. Intenso opacamento del terzo inf. del campo polmonare dello stesso lato, che maschera completamente l'emidiaframma e che, verso l'alto, è limitato da una linea obliqua dall'alto in basso e dall'interno all'esterno. Mediastino alquanto deviato verso D.

Esito: guarigione in IX giornata.

Caso VI. — R. Pasquale, di anni 30. E. O. Dolore all'emitorace S, che appare lievemente retratto. Da questo lato ipofonesi che si estende dalla base alla spina della scapola, accompagnata da lieve diminuzione del f.v.t. e da respiro bronchiale dolce. In quinta giornata si esegue una puntura esplorativa, nell'VIII spazio intercostale, che dà esito a qualche goccia di liquido con i caratteri dell'essudato.

Esame radiologico (eseguito in V giornata) (fig. 6). Lieve retrazione dell'emitorace S,

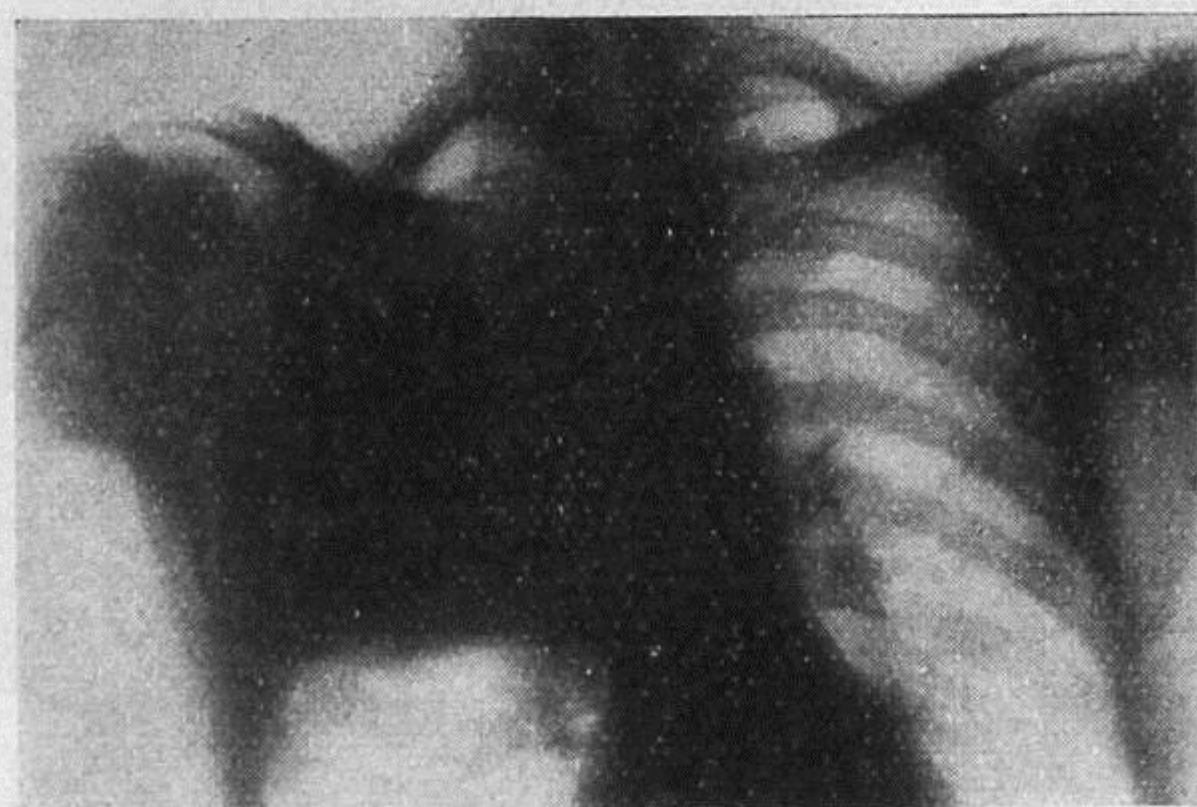



Fig. 7. Caso VII in dorso ventrale

Fig. 8. Caso VII in laterale

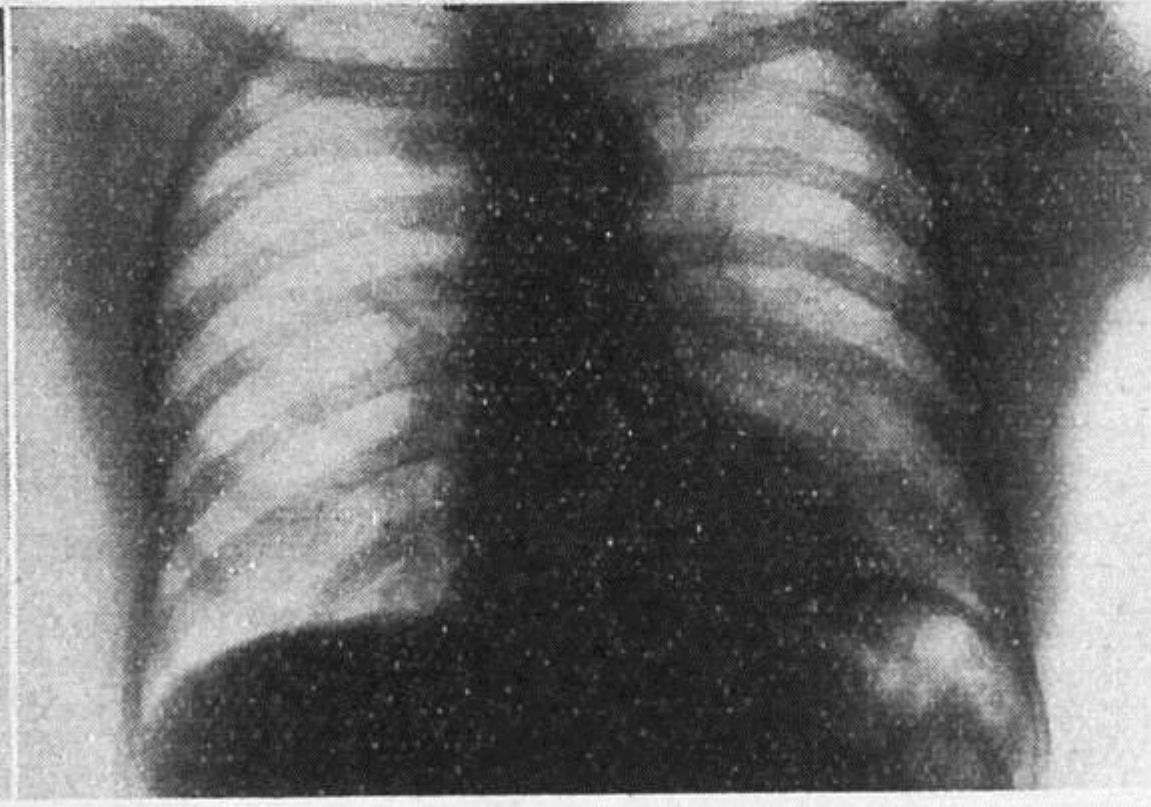



Fig. 9. Caso VIII.

bene evidente all'apice. Il campo polmonare corrispondente presenta un opacamento omogeneo che, salvo che all'apice, è piuttosto intenso.

Esito: in X giornata nuovo focolaio a D che si estende, in breve, a tutto il polmone. Decesso in XIV giornata.

Reperto necroscopico: epatizzazione grigio-rossa del lobo sup. D. Focolai di polmonite in stadio risolutivo nel lobo inf. D ed edema del restante parenchima. A sinistra focolai di epatizzazione in diversa fase di risoluzione nel lobo sup. Pleurite fibrinosa bilaterale senza liquido.

Caso VII. — B. Giovanni. E. O. nella regione scapolo-vertebrale D abolizione del f.v.t., ottusità e soffio bronchiale.

Esame radiologico (eseguito in IV giornata) (fig. 7 e 8). Il lobo sup. di D presenta un forte opacamento che degrada verso l'alto in modo da lasciare quasi del tutto libero l'apice. Il limite inf. dell'opacità, abbastanza netto, si trova press'a poco a livello della piccola scissura. La parte sup. dell'emitorace D è lievemente retratta; la trachea è leggermente deviata verso il lato malato. Una radiografia, eseguita in latero-laterale, mostra che il limite inf. dell'opcamento notato è fortemente concavo nella sua parte ant., dove coincide con la piccola scissura.

Esito: decesso in VII giornata in seguito a comparsa di un nuovo focolaio a S. Reperto necroscopico: Polmonite lobare del lobo sup. D nello stadio dell'epatizzazione gialla, estesa anche all'apice del lobo inf., in corrispondenza del quale si rilevano esiti di pleurite.

Caso VIII. — D. Alessandro, di anni 62. E. O. Dolore alla base dell'emitorace S (soltanto nei primi due giorni di malattia). Forte diminuzione del f.v.t. ed ipofonesi nel terzo inf. dell'emitorace stesso. Nella parte inf. di tale zona si ha abolizione del murmure vescicolare, nella parte sup. soffio bronchiale.

Esame radiologico (eseguito in IV giornata (fig. 9). Il terzo inf. del campo polmonare S presenta un opacamento che sfuma verso l'alto ed un'accentuazione della trama vasale. Mediastino leggermente spostato verso S. Emidiaframma corrispondente alquanto rialzato ed ipocinetico.

Esito: guarigione in VI giornata.

Caso IX. — F. Mercedes, di anni 45. E. O. Dolore gravativo nelle regioni scapolare ed ascellare D. Aumento del f.v.t. nella regione scapolo-vertebrale dello stesso lato; in questa sede si ode pure un soffio bronchiale, che raggiunge il suo massimo d'intensità nella parte sup. della regione.

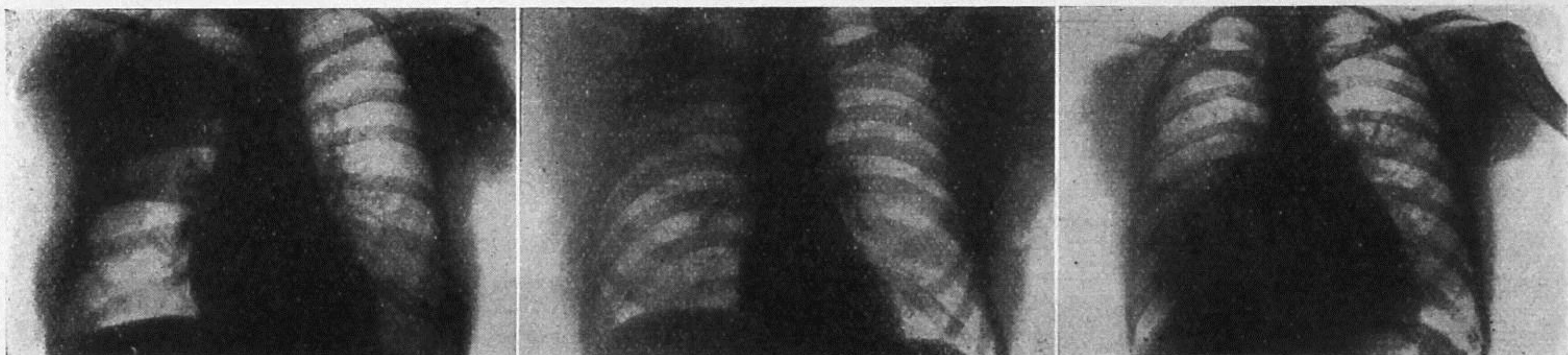



Fig. 10. Caso IX. — Fig. 11. Caso X. — Fig. 12 Caso XI.

Esame radiologico (eseguito in IV giornata) (fig. 10). Emitorace D notevolmente retratto in corrispondenza della sua metà sup. Il lobo sup. D, salvo che nelle regioni apicali e parailare, presenta un forte opacamento delimitato inf. da una linea curva a concavità inf., molto netta, identificabile con l'interlobo. Il mediastino è alquanto deviato verso D.

Esito: guarigione in V giornata.

Caso X. — D. Adelmo, di anni 38. E. O. Delirio. Nelle regioni scapolare e scapolo-vertebrale D netto rinforzo del f.v.t., ottusità e soffio bronchiale.

Esame radiologico (eseguito in IV giornata) (fig. 11). Emitorace D modicamente retratto nella sua metà sup. In questa regione si nota una velatura del campo polmonare, molto attenuata in corrispondenza dell'apice, che degrada verso il basso senza limite netto. Ilo polmonare D alquanto aumentato di volume; emidiaframma dello stesso lato leggermente sopra-elevato.

Esito: guarigione in V giornata.

Caso XI. — S. Angelica, di anni 15. E. O. Nel terzo medio dell'emitorace D si nota, sia anteriormente che posteriormente, ipofonesi con respiro diminuito ed aspro. Non si può apprezzare il f.v.t. a causa dell'afonia della P.

Esame radiologico (eseguito in IV giornata) (fig. 12). Torace simmetrico. In corrispondenza della parte inf. del campo polmonare D si nota un forte opacamento che lascia

libero il seno costodiaframmatico e che, superiormente è limitato da una linea netta, identificabile con la piccola scissura, concava verso l'alto. Ilo aumentato di volume ed emidiaframma corrispondente sopraelevato.
Esito: guarigione in VI giornata.

Dei nostri 11 casi di polmonite franca unilaterale non complicata ve ne è, dunque, uno soltanto, il terzo in cui non si noti una riduzione di volume del parenchima polmonare epatizzato, mentre in tutti gli altri casi, tale diminuzione è sempre presente, sia pure in grado più o meno accentuato.

In due (casi II e VI), in cui vi era retrazione spiccata, il reperto necroscopico dimostrò una reazione pleurica fibrinosa, senza liquido; in questi stessi casi la puntura esplorativa in vita aveva dato esito a poche gocce di liquido ematico, forse da puntura del polmone nel focolaio.

Il nostro materiale d'osservazione fornisce, quindi, un'altissima percentuale di casi di polmonite con retrazione dei lobi colpiti (90, 9 %), percentuale che supera anche quella di Bollini e Golfarelli (77,7 %).

Tale riduzione di volume del polmone colpito è resa manifesta, in un caso (I), da diminuzione degli spazi intercostali, innalzamento di un emidiaframma e deviazione del mediastino dal lato malato; in tre casi (II, IV, VI) dalla sola diminuzione degli spazi intercostali; in altri tre casi (V, VII, IX) la retrazione costale si trova associata a deviazione del mediastino ed in un altro (X) a sopraelevazione di un emidiaframma; in un caso (XI) l'innalzamento diaframmatico rappresenta l'unico segno ed in un altro (VIII), infine, è associato a deviazione mediastinica.

La diminuzione degli spazi intercostali (presente in 8 casi) è dunque l'indice più frequente della riduzione di volume del polmone colpito; seguono, in ordine di frequenza, la deviazione del mediastino (presente in 5 casi) e la sopraelevazione di un emidiaframma (riscontrata in 4 casi).

Va inoltre notato che, nei quattro casi (I, VII, IX ed XI) in cui il focolaio pneumonico viene ad essere nettamente limitato dalla piccola scissura, questa si mostra sempre nettamente incurvata con la convessità rivolta verso il parenchima infiltrato.

Più sopra abbiamo già notato come la grande variabilità normale del decorso degli interlobi consiglia una grande prudenza nel giudicare se esso sia normale patologico. Se però non è giustificato attribuire troppo valore ad ogni incurvamento degli interlobi, non va, tuttavia, trascurata l'osservazione che in tutti e tre i nostri casi la scissura, che divide il lobo infiltrato dal sano, si presenta convessa verso il lato malato. Tale particolarità, emersa dall'osservazione di un esiguo numero di casi, viene avvalorato dal fatto che risulta pure bene evidente nella massima parte dei numerosissimi radiogrammi riportati dai vari A.A. che hanno preso in esame gli aspetti radiologici della polmonite lobare.

A noi pare che, tra l'altro, debba essere preso in particolare considerazione l'aspetto assunto dalla piccola scissura negli infiltrati del lobo sup. D così detti « en casque »:, essa, infatti, in questi casi, osservata in proiezione dorso-frontale, presenta generalmente un incurvamento a concavità inf., mentre nei soggetti normali si mostra, di regola, incurvata in senso inverso (Corning).

La concavità dei limiti del lobo infiltrato costituisce, a nostro avviso, un rilievo semeiologico di singolare importanza: infatti, mentre gli altri segni di atelettasia polmonare, quali la retrazione costale, l'innalzamento di un

emidiaframma e la deviazione del mediastino, possono provenire dalla reazione pleurica concomitante al focolaio pneumonico, questo solo segno ha invece un significato univoco, in quanto sta ad indicare una riduzione di volume del lobo infiltrato dovuta certamente ad uno stato di retrazione del parenchima polmonare stesso e non ad alcuna forza estrinseca.

Giunti a questo punto ci troviamo di fronte ad un problema di ardua risoluzione: quale può essere questo fattore che, insieme alla flogosi pleurica, contribuisce a ridurre di volume, con tanta frequenza, i lòbi colpiti dalla polmonite franca?

Sulla patogenesi dell'atelettasia polmonare si è infatti molto discusso senza giungere ad un accordo completo. Tuttavia i meccanismi patogenetici invocati vengono, solitamente, suddivisi nelle seguenti tre categorie:

I. — Riduzione di volume della gabbia toracica per fattori che agiscono primitivamente sul sistema muscolare ed osseo.

II. — Occlusione bronchiale e conseguente riassorbimento dell'aria alveolare.

III. — Retrazione primitiva del tessuto polmonare.

Quanto al primo meccanismo non appare facile giudicare se, nella polmonite franca, la retrazione toracica sia causa od effetto dell'atelettasia, ma quand'anche la ritenessimo causa, interpretandola come espressione di un riflesso antalgico, dovremmo pur ammettere che, accanto ad essa, debbono esercitare la loro influenza altri fattori atti a determinare l'innalzamento del diaframma, la deviazione del mediastino e la retrazione degli interlobi, fenomeni che si osservano tutti nell'atelettasia polmonare.

L'ipotesi di un'occlusione bronchiale si prospetta, invece, come molto probabile in un'affezione in cui la quantità dei secreti può fornire abbondante materiale per la formazione di un tappo endobronchiale occludente. Questo meccanismo di produzione dell'atelettasia, che trovò la sua dimostrazione sperimentale fin dal 1879 ad opera di Lichteim, e che ormai è troppo noto perchè meriti di venire ulteriormente illustrato, è stato, infatti, invocato dalla maggioranza degli Autori che si sono occupati della patogenesi del collasso massivo in corso di polmonite acuta.

Tuttavia nel caso di quel lieve grado di atelettasia che si riscontra abitualmente nella polmonite franca, l'ipotesi dell'ostruzione di un grosso bronco urta contro gravi ostacoli.

Infatti un'occlusione totale di un lume di un bronco, che persistesse durante tutto il decorso della malattia, dovrebbe, alla fine, portare il polmone in uno stato di collasso completo, anzichè limitare i suoi effetti alla lieve riduzione di volume del lobo colpito, da noi più sopra rilevata.

D'altra parte un'occlusione bronchiale parziale, cioè una stenosi, dovrebbe produrre più facilmente una condizione di enfisema che di atelettasia.

Vediamo, infatti, che nell'asma bronchiale, ove lo spasmo dei bronchioli e l'edema della mucosa restringono la via d'accesso dell'aria nelle cavità alveolari, le potenti forze inspiratorie riescono a fare vincere l'ostacolo all'aria, mentre le più deboli forze espiratrici non riescono ad espellere tutta l'aria fino a ricondurre il polmone al suo normale atteggiamento espiratorio.

A ragione obbietta Csiky che non è possibile che nell'asma bronchiale l'aumento di volume del polmone dipenda dal fatto che la quantità dell'aria inspirata superi quella dell'aria espirata, poichè un simile fenomeno porte-

rebbe in breve tempo a lacerazione delle pareti alveolari ed a morte; ma noi riteniamo che tale squilibrio si produca solo nella fase iniziale dell'accesso ma che in seguito le pareti toraciche stesse, nonchè la forza di retrazione elastica del polmone, si oppongano al progredire indefinito della dilatazione polmonare. Si viene così a raggiungere una certa condizione di equilibrio, in quanto il volume dell'aria inspirata uguaglia quello dell'aria espirata, sebbene restino spostati i limiti dell'escursione polmonare, per il fatto che alle forze respiratorie non riesce più possibile portare l'alveolo, alternativamente, dalla normale distensione inspiratoria allo stato di normale espirazione, ma soltanto da uno stato di distensione, simile a quello che si ha al termine di un'inspirazione forzata ad uno stato di distensione minore, come potrebbe essere quello di una inspirazione normale, cioè a respiro tranquillo.

Nella polmonite crupale, contro l'ipotesi di un'interruzione delle vie aeree, sta pure il rilievo semeiologico dell'aumento del f. v. t., riscontrabile nella maggior parte dei casi di polmonite accompagnata da segni di atelettasia delle zone polmonari colpite.

Resta, pertanto, la possibilità di un'ostruzione completa di alcuni gruppi di bronchioli, capace di produrre una atelettasia totale limitata ad alcune zone del polmone circostanti al focolaio di infiltrazione. Questa ipotesi, tuttavia, può difficilmente trovare una conferma, nè, come vedremo tra poco, ci sembra la sola capace di fornire un'interpretazione dei segni di atelettasia notati.

Ci resta, infatti, ancora da considerare il terzo meccanismo di produzione dell'atelettasia polmonare, cioè quello della retrazione primitiva del tessuto polmonare.

Ma fin d'ora occorre ricordare che questa forza intrinseca del polmone viene considerata da due punti di vista totalmente diversi.

Secondo alcuni essa, infatti, rappresenterebbe una forza puramente meccanica, paragonabile a quella di un elastico disteso che tende a riprendere la sua forma e le sue dimensioni naturali; secondo altri essa sarebbe, invece, una forza attiva e vitale, dovuta all'apparato neuro-muscolare proprio del polmone, paragonabile a quella del cuore e dei visceri cavi a muscolatura liscia, capace, pertanto, di conferire all'organo la possibilità di una dilatazione e di una contrazione attiva.

La prima di queste due teorie è di più facile dimostrazione ed è stata, naturalmente, la prima a presentarsi alla mente degli studiosi.

Basta, infatti, aprire la gabbia toracica, o, comunque, sopprimere la pressione negativa endopleurica, per vedere il polmone, non più mantenuto disteso da questa, retrarsi fino a raggiungere una notevole riduzione di volume. Questa capacità di retrazione del tessuto polmonare era stata chiamata da Skoda « forza di contrazione » e da Traube « forza di retrazione vitale ».

Non è mancato però chi, successivamente, è venuto ad infirmare questa teoria; infatti nel 1929 v. Neergaard, in base a ricerche condotte sull'uomo e su animali; giungeva ad affermare che la contrazione totale del polmone è dovuta a due fattori, di cui il più importante è rappresentato dalla tensione superficiale, che viene a formarsi a livello della superfice limitante epitelio alveolare-aria alveolare, e di cui il meno importante è costituito dalla semplice elasticità del tessuto polmonare. Dopo avere studiato separatamente queste due forze, eliminando la prima per mezzo del riempimento del polmone con una soluzione gommosa, l'A. credette di poter giungere alla con-

clusione che la sola elasticità del parenchima non può bastare a produrre uno stato di collasso completo, poichè si esaurisce molto precocemente, forse già nella fase espiratoria; la successiva fase di retrazione, superiore di 3-4 volte a quella dovuta alla forza elastica, verrebbe, perciò, ad esser l'effetto della sola tensione superficiale.

Queste ricerche sembrarono scuotere profondamente la teoria della retrazione elastica polmonare fino a quando Kilches, riprendendo recentemente in esame l'argomento, ha potuto efficacemente controbattere l'ipotesi di v. Neergard. Il Kilches, infatti, obbiettò che se, come avevano dimostrato Schubert e Grüner in un loro studio sperimentale sul male dei palombari, condotto su diverse specie d'animali a sangue caldo, il polmone di un animale tenuto per qualche tempo in camera depressionaria è in grado di retrarsi normalmente all'apertura del torace, ciò significa che la retrazione avviene per la forza elastica del polmone e non per effetto della tensione superficiale. Infatti ad un rapido abbassamento della pressione atmosferica non può corrispondere una depressione altrettanto rapida nelle arti più profonde delle vie respiratorie e perciò si produce lacerazione del tessuto polmonare e dei vasi, con tale riempimento degli alveoli e dei bronchioli, ad opera del sangue, che la prova del galleggiamento riesce negativa anche per piccoli pezzetti di polmone; in tal modo viene eliminata la tensione superficiale e resta dimostrato che la retrazione è prodotta dalla sola forza elastica del polmone. Kilches, non appagandosi di questa osservazione, volle ripetere personalmente l'esperimento di abolire la forza della tensione superficiale, riempiendo artificialmente il polmone con soluzione di Ringer. A questo scopo pose sotto una campana pneumatica un torace di cane isolato, con diaframma intatto, e lo mise in connessione con un recipiente pieno di soluzione di Ringer, per mezzo di un tubo di gomma e di una cannula tracheale. Il deflusso del liquido entro il polmone avveniva per il fatto che entro il torace la pressione era di 17 mm. di Hg. inferiore a quella del vaso e che soltanto dopo il completo riempimento del polmone, controllato istologicamente, le due pressioni si uguagliavano. L'Autore potè, così, controllare che il polmone privato in tal modo completamente dell'aria, può ancora retrarsi, cioè svuotarsi completamente all'apertura del torace, per una forza che non può essere altra che quella della propria elasticità. L'esperimento, tuttavia, fu ripetuto tenendo il torace immerso in Ringer, per escludere anche l'ipotesi che la spremitura del polmone avvenisse per il peso del torace stesso. In una di tali prove si è visto un polmone di cane, che in espirazione aveva un volume di 1178 cc. ridursi a 753 cc. semplicemente per la propria forza elastica, fornendo così la dimostrazione che tale forza è capace di portare il polmone dallo stato di espirazione al collasso, contrariamente a quanto aveva affermato v. Neergaard.

Secondo un'ipotesi emessa da Pasteur fin dal 1890, questa forza elastica, immagazzinata dal polmone da quando questo passa dallo stato fetale allo stato d'aereazione, in seguito ai primi movimenti respiratori, può riprendere il sopravvento in modo da riportare il viscere in uno stato simile a quello fetale, qualora venga a cessare la ventilazione polmonare. Tale ipotesi, che sembra suffragata dalla constatazione che il collasso massivo postraumatico si determina sempre dal lato su cui il paziente decombe, potrebbe essere pure invocata per interpretare l'atelettasia che si manifesta nel corso della polmonite franca, in quanto in corrispondenza del focolaio può determinarsi una limitazione dei movimenti respiratori.

Molti AA., però, sono contrari a questa interpretazione dei fatti, in quanto una ormai lunga esperienza ha dimostrato che la frenicoexeresi, nè da sola nè associata alla neurotomia paravertebrale degli intercostali esterni, può portare all'atelettasia, pur producendo l'immobilità respiratoria di un distretto polmonare (Dei Rossi, Faccenda ecc.).

L'altra teoria, accennata più sopra, secondo cui il polmone sarebbe fornito di una funzione attiva e di un duplice tono (costrittorio ed espansorio) subordinati all'influenza nervosa, va sempre più acquistando credito ed arricchendosi di nuove osservazioni probative. Essa ben può dirsi merito della Scuola Bolognese, poichè venne enunciata nel 1928 per la prima volta da Viola e fu convalidata dalle interessanti osservazioni cliniche di Schiassi, Benedetti ed Alzona, nonchè da quelle radiologiche di Palmieri.

Non ci è possibile illustrare in modo completo tale teoria senza allontanarci troppo dal nostro argomento, pertanto ci limiteremo a ricordare solo i principali dati di fatto su cui essa è basata, esponendo, nell'ordine, quelli anatomici, quelli sperimentali ed infine quelli clinici.

L'anatomia, anzitutto, insegna che il sistema vegetativo innerva largamente tutto l'albero respiratorio. Infatti il ganglio cervicale medio e lo stellato (nonchè, accessoriamente il II, III e IV dorsali) sembrano essere i centri di innervazione polmonare ed è dimostrabile una via diretta tra nucleo dorsale del vago e polmoni (forse interrotta nei gangli del plesso polmonare). Secondo Hovelacque gli elementi dell'innervazione dell'albero respiratorio possono essere così classificati:

a) innervazione vagale, che comprende:

1) nervi tracheali;

2) nervi polmonari anteriori;

3)nervi broncopolmonari che contribuiscono alla formazione dei due plessi polmonari ant. e post.

b) innervazione simpatica che fornisce fibre, provenienti dai gangli cervicali e dorsali già ricordati, che entrano anch'esse nella formazione dei plessi.

c) gangli periferici bronchiali.

I nervi broncopolmonari penetrano all'interno delle pareti bronchiali e, per la maggior parte, si addentrano nel parenchima polmonare mantenendosi accollati ai bronchi.

Soltanto in tempi relativamente recenti, specialmente per merito di Baltisberger, Macklin e Spee, si è pure potuto dimostrare che, a partire dalla laringe, esiste un sistema ininterrotto di fibre muscolari liscie, estese a tutto l'albero respiratorio che, nelle diramazioni terminali di questo, sono strettamente connesse con fibre elastiche, in modo che l'imbocco degli alveoli e l'impalcatura elastica delle loro pareti è formata da una vera rete mioelastica. Le fibre muscolari delle pareti alveolari derivano da quelle dei dotti alveolari o del sistema interstiziale del polmone.

In conclusione è dimostrabile un complesso apparato neuromuscolare, sufficiente a conferire una capacità di retrazione e dilatazione attiva a tutte le sezioni dell'albero respiratorio, dalla laringe agli alveoli polmonari. Il semplice rilievo di questi dati anatomici ha per se stesso, un indubbio significato, ma la sua importanza ha poturo anche essere convalidata sia sperimentalmente che per mezzo dell'osservazione clinica, come più sopra abbiamo accennato. Per maggiore chiarezza esporremo separatamente i dati spe-

rimentali che documentano la capacità espansoria del polmone da quelle che dimostrano la sua facoltà di retrazione, ed altrettanto faremo per le osservazioni cliniche.

a) Prove sperimentali dell'espansibilità attiva del polmone.

La più classica fra queste è rappresentata dal riflesso di Abrams, che consiste nella dilatazione dei margini polmonari sotto l'influenza di una eccitazione esercitata nel territorio cutaneo corrispondente.

Interessante è pure l'osservazione di Csiky che, in animali morti per shock anafilattico, il polmone presenta una particolare resistenza alla compressione, anche dopo l'apertura del torace.

b) Prove sperimentali della contrattilità attiva del polmone.

Kourilsky e Aglade sono riusciti a produrre l'atelettasia polmonare per mezzo della semplice puntura pleurica.

Reinhard, portando stimoli meccanici direttamente sul polmone del coniglio vivente, notò il prodursi di infossamenti limitati alla zona circostante al punto eccitato, persistenti anche dopo morte, in corrispondenza dei quali l'esame istologico mise in evidenza fatti di atelettasia in diverse zone dipendenti da vari bronchioli terminali.

Fontaine ed Hermann, infine, in uno dei cani in cui avevano eseguito la sezione dei nervi polmonari estrinseci di sinistra, due giorni dopo l'intervento, videro prodursi un collasso del lobo inf. di sinistra, seguito da morte repentina.

c) Prove cliniche dell'espansibilità attiva del polmone.

Tra queste vanno ricordate, anzitutto quelle compiute da Viola, Schiassi e Palmieri sul particolar modo di distribuirsi del liquido pleurico nei così detti versamenti a camicia, in cui quantità anche notevoli di liquido non riescono a comprimere il polmone, ma lo avvolgono completamente giungendo fino a ricoprirne l'apice. In simili casi è evidente una forza espansoria intrinseca al polmone, capace di opporsi alla pressione che esercita su di esso il liquido pleurico.

Analogamente Viola osservò che, a volte, il polmone si lascia difficilmente comprimere da parte del gas introdotto nella pleura. Lo stesso Autore interpretò, poi, come prove della medesima attività del polmone anche lo spontaneo riespandersi di questo dopo operazioni di empiema, nonchè il fenomeno dell'enfisema vicario. È noto, infatti, che ogni stimolo capace di produrre una retrazione polmonare circoscritta può accompagnarsi a distensione compensatoria delle parti vicine (Rosenbach).

d) Prove cliniche della contrattilità attiva del polmone.

In questo campo gli argomenti clinici sembrano ancora più validi.

Viola, infatti, ha potuto compiere l'osservazione, inversa a quella ricordata sopra, che a volte il polmone mostra una spiccata tendenza a ridursi di volume, come si può dimostrare introducendo una piccola quantità di gas nel cavo pleurico ed osservando il forte retrarsi dell'organo attorno all'ilo. Secondo questo Autore si deve attribuire il medesimo significato alle atelettasie retrocardiache ed anche controlaterali simmetriche che si riscontrano a volte, nelle pericarditi secche ed a quelle apicali ed ilari, riscontrate da Hofbauer in chi respira abitualmente per la bocca.

Ma dove soprattutto si manifesta chiaramente questa attività contrattile del polmone è nel collasso massivo, cioè in quella condizione del polmone che da Schiassi è stata definita come uno stato d'insufficenza respiratoria,

le più volte acuta, raramente cronica, caratterizzata da una modificazione del contenuto aereo di uno o più lobi polmonari (o anche della maggior parte di un lobo), con scomparsa dell'aria dagli alveoli, di modo che le pareti alveolari si trovano in contatto.

È noto che il collasso massivo, descritto per la prima volta da Pasteur nel 1890, in soggetti colpiti da paralisi difterica del diaframma, può prodursi nelle più varie circostanze. È infatti stato osservato dopo interventi chirurgici sull'addome, in varie affezioni polmonari acute e croniche del polmone (polmoniti, broncopolmoniti, tubercolosi, bronchiettasie), nelle emottisi, nella meningite acuta, nella malattia di Heine-Medin, nelle lesioni del midollo spinale, nelle polineuriti, nella malaria, nel carcinoma gastrico, nelle ferite del torace; in tutti i casi, però, il suo meccanismo di produzione sembra essere uno solo: cioè un riflesso viscerale costrittorio che si compie per le vie del sistema nervoso vegetativo.

È vero che numerosi AA. hanno voluto interpretare anche questo fenomeno ricorrendo al classico concetto dell'occlusione bronchiale, ma allo stato attuale delle nostre conoscenze non ci è possibile dare una simile interpretazione ai casi di collasso massivo ad insorgenza improvvisa, come quelli che insorgono mentre il paziente si trova sul letto operatorio: infatti, se è vero che il riassorbimento dell'ossigeno dell'aria alveolare può avvenire rapidamente, altrettanto non può dirsi per l'azoto che, dopo l'occlusione bronchiale, può restare negli alveoli per un certo tempo, certamente per alcuni giorni (Schiassi).

Sembra pure di dovere interpretare come espressione di una contrazione polmonare riflessa quelle forme di atelettasia, descritte da Fleischner e da altri AA. (Hoppenheimer, Haudek), che possono apparire, specialmente nelle regioni basali, radiologicamente sotto forma di striscie opache disposte orizzontalmente e che di solito si riscontrano in concomitanza di affezioni dei quadranti sup. dell'addome. Esse furono interpretate come dovute alla diminuita mobilità del diaframma, ma tale ipotesi urta contro l'osservazione, già ricordata, che non si è mai osservata atelettasia in conseguenza della frenicoexeresi.

Degne di nota sono pure le osservazioni di Bollini e Possati, i quali in molti casi di tumori primitivi bronco polmonari, hanno constatato una notevole tendenza alla retrazione del polmone colpito. Tale tendenza non sembra dovuta all'occlusione bronchiale, poichè spesso è dimostrabile soltanto una modica riduzione del lume bronchiale e perchè la zona atelettasica supera, di frequente, la zona di distribuzione del bronco colpito, ma piuttosto sembrerebbe da riferire, secondo gli AA., ad alterazione anatomica o funzionale delle vie nervose centrifughe o centripete, che servono al mantenimento del tono polmonare, inteso secondo la concezione di Viola.

Interpretazione analoga può trovare anche il fatto, rilevato dagli stessi AA., che una semplice broncoscopia, eseguita con uno strumento non occludente, produce una transitoria diminuzione di trasparenza del campo polmonare interessato.

Le diverse osservazioni cliniche e sperimentali, che abbiamo ricordato, sembrano dunque offrire una dimostrazione abbastanza chiara della capacità del polmone di contrarsi e retrarsi attivamente, ma non possono ancora farci conoscere come le diverse sezioni del sistema nervoso vegetativo regolino questa particolare attività del polmone.

Un metodo sicuro per riconoscere la funzione di una via di conduzione nervosa è quello di interromperla, ma in questo campo tale procedimento sembra oltremodo difficile, stando almeno alle affermazioni di Fontaine ed Hermann. Secondo questi AA., infatti, per procedere all'enervazione dei polmoni, sarebbe necessario estirpare il ganglio stellato con l'ansa di Vieussens e resecare bilateralmente vago e simpatico a livello del ganglio cervicale medio per la lunghezza di qualche cm. In tal modo, però, resterebbero ancora i gangli periferici situati nella parete stessa dei bronchi, che potrebbero essere asportati solo togliendo tutto il tessuto peribronchiale. In tutti i tentativi eseguiti da questi AA. la necroscopia degli animali da esperimento ha dimostrato che l'enervazione non era riuscita completamente, come, del resto, era stato da essi stessi preveduto, data la difficoltà dell'intervento.

Ricerche in questo senso sono state riprese da Bollini e Possati, i quali intendono ledere separatamente il vago ed il simpatico, ma di queste non si conoscono ancora i risultati.

Basandosi su dati clinici e sperimentali Viola, fin dal 1928 aveva emesso l'ipotesi che il vago avesse la proprietà di eccitare la contrazione dei bronchi e la dilatazione degli alveoli e che al simpatico fosse riservata una funzione opposta. Infatti Pari, sezionando il vago nelle rane aveva ottenuto un collasso massivo; Carlson e Luckardt avevano pure dimostrata l'esistenza, nel vago polmonare, di fibre che trasmettono al viscere impulsi contrastanti con la sua tendenza alla retrazione, ottenendo un permanente ipertono polmonare in seguito alla sezione del nervo. Essi avevano pure ottenuto una contrazione del polmone con la stimolazione di fibre simpatiche ed una ridistensione con l'eccitazione del moncone periferico del vago reciso.

Era pure stato dimostrato che l'atropina aggrava la sindrome del collasso massivo (Scott) e che favorisce la contrazione del polmone (Lucacer, Bonanno). Viola stesso, infine, aveva osservato che nelle paralisi del simpatico cervicale da pleurite apicale luetica si ha abnorme iperdilatazione dell'apice polmonare stesso.

Non mancano, tuttavia fatti in aperto contrasto con quelli citati che dimostrano quanto siano ancora incomplete le nostre conoscenze nel campo della regolazione nervosa dell'attività polmonare.

Le esperienze di Luciani portano, ad esempio, a conclusioni opposte di quelle di Carlson e Luckardt, poichè il Fisiologo italiano, sezionando il vago nel cavallo e nel cane ottenne aumento del volume polmonare. Reinhardt, compiendo la stessa esperienza nel coniglio; osservò prima aumento del volume polmonare poi diminuzione, accompagnata da emorragie intraalveolari.

Per concludere possiamo affermare che, pur ignorando quale sezione del sistema nervoso vegetativo presieda alla funzione espansoria e, rispettivamente, alla capacità di retrazione del polmone, dobbiamo ammettere che quest'organo possiede un'attività motoria autonoma, per cui gli è possibile variare il proprio volume, passando alternativamente da uno stato di diastole ad uno di sistole.

Tale attività, emersa da varie ricerche anatomo-istologiche e sperimentali, ha avuto il necessario controllo dell'osservazione clinica, e ci sembra che, allo stato attuale delle nostre conoscenze, possa ben difficilmente venir messa in dubbio; riteniamo, pertanto, necessario tenerne conto nel tentare un'interpretazione della riduzione di volume presentata dalle parti di polmone invase dall'infiltrato pneumonico. Con ciò non facciamo che riferirci

a quella legge di patologia generale, per cui un organo a muscolatura liscia presenta alterazioni di tono in presenza ad un processo flogistico.

Vediamo, infatti, che nelle gastriti, duodeniti, coliti, colecistiti, pieliti, metriti, ecc., i rispettivi organi lesi mostrano alterazioni talora evidentissime della loro forma e della loro funzionalità, dipendenti dalla disfunzione della loro muscolatura liscia. Perciò non possiamo esimerci dall'ammettere che il polmone, organo cavo, fornito al pari di questi di muscolatura liscia, debba sottrarsi ad una regola, così generale, non presentando alterazioni di tono proprio nella polmonite franca, che rappresenta il più imponente processo infiammatorio acuto che possa colpirlo. Non ci pare nemmeno da escludere che le diminuzioni di volume riscontrabili con una certa frequenza nel polmone colpito da varie affezioni di diversa natura (broncopolmoniti, infiltrati precoci ecc.) non possano riconoscere, almeno in parte, la stessa origine.

Comunque sia, tra i vari fattori che possono determinare la diminuzione di volume polmonare, riscontrabile nella quasi totalità dei casi di polmonite franca, oltre l'influenza della reazione pleurica e l'occlusione di gruppi di bronchioli terminali, ci sembra non si possa trascurare un fattore schiettamente funzionale e cioè la retrazione attiva riflessa del polmone, sia nella sede del focolaio sia intorno al focolaio.

Riassumendo: nella quasi totalità dei casi di polmonite lobare è dimostrabile con l'esame radiologico una netta diminuzione del volume del polmone colpito dal processo.

In base ad argomenti anatomici, fisiologici e clinici è giustificato ammettere che nel determinismo di questa diminuzione di volume abbia importanza anche la retrazione attiva riflessa della parete degli alveoli nella sede del focolaio o intorno al focolaio.

RIASSUNTO.

Il dott. Marzocchi (Bologna) osserva che nella quasi totalità dei casi di polmonite franca esiste una diminuzione di volume del polmone colpito dal processo, dimostrabile radiologicamente.

In base ad argomenti anatomici, fisiologici e clinici, l'A. ritiene giustificabile l'ipotesi che nel determinismo di queste diminuzioni il volume abbia importanza anche la retrazione attiva riflessa della parete degli alveoli nella sede del focolaio e intorno al focolaio

BIBLIOGRAFIA.

ABRAMS. La Presse Méd., 1907, pag. 209.

ALZONA. Cit. da VIOLA.

ASSMANN. *Die klinische Rontgendiagnostik der inneren Erkrankungen*, Berlin, Verlag Vogel, 1934.

BALTISBERGER. Z. Anat. u. Entwickl., 51, 1921.

BENEDETTI. Archivio Pat. e Clin. Med., 1934.

BOLLINI e GOLFARELLI. XXXII Riunione dei Radiol. Emil. Ancona, VIII, 1939 (La Rad. Med. XXVII, fasc. 2, 1940).

BOLLINI e POSSATI. Rad. e Fis. Med. Rassegna di Radiol. pratica, NS V, fasc. 5.

BONANNO. Riv. Pat. e Clin. della Tubercolosi, VIII, 1934, pag. 577.

BUSI. Tecnica e Diagn. Radiol. nelle Malattie Chir., UTET, 1933.

CARLSON e LUCKARDT. Am. J. of. Physiol., V, 1920, pag. 54.

CHING-WU. Cit. da FOSSATI e VALSECCHI.

CORNING. Cit. da ASSMANN.

CORYLLOS e BIRNBAUM. Arch. of Surg. 1929.

ID. Am. J. of Ront. and Rad. Ther. XXII, nov., 1929.

COTTENOT. *Radiologie* (nel *Traité de Pat. Méd. et Thérapeutique appliquée*, diretto da Sergent, éd. Maloin, Paris 1928).
CSIKY. Cit. da VIOLA.
DEI ROSSI. Arch. it di Chir., vol. XXVIII, 1931.
FACCENDA. La Tubercolosi, 1938.
FLEISCHNER. Fort. Röntg., 53, 1936.
ID. Wiener Arch. f. inn. Med., 28, p. 461, 1936.
ID. Röntgenprax., 9, 1937, pag. 381.
FONTAINE e HERMANN. Lyon Chir., 25, pag. 29, I e II, 1928.
FOSSATI e VALSECCHI. La Rad. Med., XXVII, n. 7, pag. 525, 1940.
GRIFFITH. Cit. da FASSATI e VALSECCHI.
HART. Cit. da FOSSATI e VALSECCHI.
HAUDEK. Fort. Röntg., 1932, 45.
HOFBAUER. Athmungs. Path. u. Ther., Springer, Berlin, 1921.
HOVELACQUE. *Anatomie des nerfs craniens et rachidiens et du Système Grand Sympathique*, 2 vol., Paris, 1927, Doin éd.
KILCHES. Klin. Wochschrft., n. 27, XIX, 6, VII, 1940.
KOURILSKY e AGLADE. Arch. méd. chir. de l'app. resp., 11, pag 251, 1936.
LAMARQUE. Précis de Radiodiagn., Doin et C.ie éd. Paris, 1932.
LUCACER. Lotta contro la Tubercolosi, n. 8, 1931.
LUCIANI. Cit. da BENEDETTI.
MACKLIN. Physiol. Rev. 9, 1929.
ID. Arch. Surg., 19, 1929.
ID. Am. Rev. Tub., 25, 1932.
v. NEERGAARD. Z. exper. Med., 66, 373, 1929.
OPPENHEIMER. Radiology, 1918, 31, pag. 651.
PALMIERI. Bull. Sc. Med. Bologna, 1928.
ID. X Congresso it. di Radiol., V, 1932.
PALMIERI e URBANI. *Riv. di Radiol. e Fis. Med.*, vol. II, 1930.
PARI. Arch. di Fisiol., 1906, pag. 283.
PASTER. Am. J. Med. Scien., 1890, pag. 242.
ID. The Lancet, 1908, vol. II, pag. 1351.
ID. Brit. J. Surg., 1914, I, pag. 1305.
REINHARDT. Virch. Arc., 1934, CCXCII pag. 322.
ROBERTSON Cit. da FOSSATI e VALSECCHI.
ROSEMBACH. Cit. da VIOLA.
ST. ENGEL. Cit. da FOSSATI e VALSECCHI.
SCHIASSI. La Clinica 1935, I, n. 5.
ID. Arch. Pat. e Clin. Med., 1924.
ID. Arch. Pat. Clin. Med., 1926.
SCHINZ, BAENSCH e FRIELD. Lehrbuch der Röntgendiegnostik, Thieme Verlag, Leipzig, 1939.
SCHUBERT e GRÜNER. Klin. Wchschrft., 29, 1939.
SCOTT. Arch. of Surg., 1925, X, pag. 73.
SPEE. Verhandl. Anat. Ges. Ergebn. zu 66° Bd. des Anat. Anz. 302, 1928.
SPILLER e KROHN. Praktikum der Röntgendiagnostik der Thoraxorgane. W. de Gruyter e Co, Berlino, 1938.
TESCHENDORF. *Lehrbuch der röntgenologischen Differentialdiagnostik der Erkrankungen der Brustorgane*, Thieme, Verlag, Leipzig, 1939.
THOENES. Monatschrift f. Kinderhk., Bd. 23, 1922.
VIOLA Bull Sc. Med., Bologna, 1928.
ID. Rif. Med., 1928, pag 1437.
WALLGREEN. Acta Med. Scand., Suppl. 7, 1924.
WESTERMARK. Am. J. Roentg. a. Rad. Ther., aprile 1939.
ID. Acta Rad. 1938.

Roma, 1941 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier. C. FRUGONI, dir. — A. POZZI, resp.

Volume XLVIII Roma, 1° Aprile 1941 - XIX Num. 4

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA

Direttore: prof. CESARE FRUGONI

Ricerche sperimentali sull'azione dei raggi ultravioletti e delle onde corte sulla composizione minerale dello scheletro. (*)

Dott. ARMANDO GUARNASCHELLI-RAGGI

La diffusione dei concetti di Leriche e Policard (26), secondo i quali il tessuto osseo è un tessuto in continuo rinnovamento nei suoi depositi minerali e attivamente partecipante ai processi vitali dell'organismo e non un tessuto inerte a semplici funzioni di sostegno, ha richiamato su questo tessuto l'attenzione dei ricercatori e in questi ultimi anni numerose ricerche cliniche e sperimentali sono apparse sull'argomento. E le ricerche cliniche, eseguite nelle più svariate affezioni, hanno poi portato alla formazione, accanto alla primitiva, piuttosto ristretta e da tempo nota, di una patologia secondaria dello scheletro abbastanza vasta.

Leriche (25) ancora recentemente è ritornato sull'argomento, che gli è particolarmente caro, e ha cercato di sintetizzare tutto quanto si è acquisito ed osservato nel campo della fisio-patologia ossea: certamente molti fatti esposti non sono ancora pienamente comprensibili e molte afferma-

(*) Ringrazio molto sentitamente il prof. M. Coppo che mi consigliò le presenti ricerche, il prof. G. Meldolesi e il dott. L. Sforza, radiologi della Clinica, che mi consigliarono sulla tecnica e nell'esecuzione degli esperimenti.

zioni non si possono considerare che brillanti ipotesi; però il concetto che il tessuto osseo costituisca un tutto armonico che in toto reagisce a determinati stimoli appare oramai sufficientemente documentato e a questo proposito ricorderemo le ricerche di Mc Keow (30), di Roche, Filippi e Morgue (39-40-41) sul comportamento dello scheletro dopo frattura di un osso e quelle di Roche (38) sull'indice di calcificazione (rapporto P/N).

Molto importanti sono anche le ricerche sperimentali di Roche e Garcia (37) sulla costituzione e formazione dello scheletro. Secondo queste ricerche, che bene si adattano all'ipotesi di Leriche e Policard sulla funzione del tessuto osseo nel metabolismo minerale, lo scheletro risulta composto di due parti distinte: una con funzione antropocentrica, cioè di sostegno, difficilmente modificabile nella sua composizione e costituita da composti fosfocalcici stabili; l'altra con funzione di deposito per l'organismo degli elementi minerali, formata da depositi labili e di composizione variabile; sarebbe questa la porzione sulla quale le paratiroidi esercitano la loro funzione osteolitica, indispensabile per il normale svolgimento di ogni processo vitale. Questa osteolisi normalmente sfugge ad ogni indagine perchè il continuo apporto alimentare di minerali fa si che si abbia un perfetto equilibrio tra usura e apposizione; solo quando questo apporto è insufficiente, o mancano le condizioni indispensabili per la sua utilizzazione, l'osteolisi diventa dimostrabile. Sempre secondo le suddette ricerche la differenza tra le due parti si estende anche al momento e alla modalità di formazione: il tessuto osseo a funzione di sostegno si forma, tramite l'attività fosfatasica, dalla nascita sino alla fine dell'accrescimento; il tessuto osseo a funzione di riserva invece comincia a formarsi, indipendentemente dall'intervento di fattori enzimatici, solo ad accrescimento ultimato.

Da quanto si è detto risulta che la normale composizione dell'osso è frutto di un equilibrio tra processi di usura e di apposizione, equilibrio che — come tutti gli altri in biologia — è alle dipendenze di svariati fattori capaci di modificarlo. Tali fattori, secondo Leriche e Policard (26), sono il sanguigno (crasi minerale e proteica), il circolatorio, il connettivo, (in rapporto alle secrezioni interne) e il meccanico.

Tra questi la massima importanza spetta al circolatorio essendo l'iperemia il fattore decalcificante locale più comune. Leriche (25) ha cercato di documentare il più ampiamente possibile con numerosissimi reperti clinici e radiologici questa asserzione, secondo la quale tutti gli altri fattori sono efficaci solo in quanto capaci di modificare, almeno localmente, il regime circolatorio.

Alla larga documentazione clinica tendente a dimostrare la compartecipazione del tessuto osseo ai più svariati processi morbosi corrisponde invece una scarsità notevole di risultati sperimentali, e parlando di ricerche sperimentali intendiamo riferirci specialmente a quelle basate sulla determinazione chimica della composizione ossea, essendo quelle condotte o con mezzi fisici (raggi X) o aggredendo indirettamente il problema (studio degli elettroliti del siero e dell'attività fosfatasica), per ragioni facilmente comprensibili, assai meno significative.

Nel campo sperimentale un largo contributo alla questione è stato portato dalla nostra Scuola e principalmente da Coppo che si è innanzi tutto

occupato di trovare una tecnica per determinare la composizione chimica delle ossa (10), e ne ha fornito, su di un vasto materiale, i dati medi normali nei comuni animali da laboratorio (conigli) (11, 12). Questo autore ha poi preso in considerazione alcuni tra i vari fattori elencati da Leriche e Policard come capaci di modificare la composizione minerale dello scheletro e ha studiato questa composizione nei processi suppurativi dell'osso e delle parti molli circostanti (11) nella stasi meccanica (11), nell'ischemia e nell'immobilizzazione (12). Nessuna di queste condizioni ha permesso di riscontrare modificazioni dello scheletro e recentemente Molfetta (31) ha confermato le conclusioni di Coppo, riprendendo lo studio del comportamento delle ossa negli arti immobilizzati. I risultati di Molfetta sono particolarmente degni di nota perchè lo scheletro fu studiato anche radiograficamente e con questo mezzo si rinvenne una marcata diminuzione dell'opacità, tale da far ammettere l'esistenza di processi di demineralizzazione o di decalcificazione, processi che l'esame chimico dimostrò inesistenti.

L'unica condizione in cui Coppo rinvenne nette modificazioni dello scheletro fu la nevrectomia (11). Le ossa degli arti nevroctomizzati presentarono una netta demineralizzazione e decalcificazione alle quali corrispose un aumento del magnesio. Questo risultato fu in seguito confermato da Pisa (35), Ferranini j. (16) e da Sacchi (42), mentre Gilberti (20) si limitò a trovare solo demineralizzazione, alla quale riportò il constatato aumento di trasparenza ai raggi X. Sempre nella nostra Clinica, si studiò in seguito la composizione minerale dello scheletro in animali (conigli) anemizzati con ripetuti salassi (21) e si constatò profonda demineralizzazione, modica decalcificazione, aumento del fosforo.

Significative modificazioni della composizione del tessuto osseo si rinvennero invece costantemente in quelle condizioni che più direttamente interessano il metabolismo minerale. Autori della nostra Scuola evidenziarono dettagliatamente il comportamento dello scheletro in animali (ratti) trattati con forti dosi di parathormone e in ipoparatiroidismo (19, 28, 32), in ipervitaminosi D (13), nella somministrazione protratta di deidro-tachisterina (22). In tutte queste condizioni lo scheletro mostrò modificazioni tali da far ammettere senz'altro la sua compartecipazione alle vicende del metabolismo minerale.

Ricorderemo infine le ricerche di Calef (6) che studiò il comportamento dello scheletro in rapporto alla funzionabilità della prostata ed osservò che le iniezioni di estratti di questa ghiandola aumentavano il contenuto in calcio e fosforo delle ossa, e che la prostatectomia determinava decalcificazione; e quelle di Pacetto (33), che constatò che le iniezioni di autolisati di milza acceleravano la guarigione delle fratture, mentre la splenectomia produceva un ritardo nella formazione e nel consolidamento del callo. Interessanti sono anche le osservazioni di Ercoli (15) che notò modificazioni, riferibili ad un'azione tampone esplicata dal minerale osseo, nelle ossa perfuse con soluzioni varie.

Scopo delle presenti ricerche sperimentali è osservare il comportamento dello scheletro sotto l'azione dei raggi ultravioletti e delle onde corte, cioè di due agenti particolarmente usati nella terapia delle affezioni ossee ed articolari.

Per quello che riguarda lo studio dei rapporti tra raggi ultravioletti e tessuto osseo vari autori ci hanno preceduto aggredendo da diversi lati il problema e non v'è da meravigliarsi se lo studio dell'azione delle irradiazioni attiniche sul metabolismo minerale sia stato ritenuto particolarmente interessante perchè il problema si identifica in massima parte con quello della vitamina D, consistendo l'azione terapeutica dei raggi ultravioletti in una formazione, nell'organismo sottoposto all'irradiazione, di vitamina D.

Schultzen (44) in ratti a dieta rachitogena trovò dopo raggi ultravioletti aumento del calcio e del fosforo osseo; Foà (18) espose ratte gravide al sole di montagna e nei neonati riscontrò aumento della fosfatasi ossea e nell'organismo del calcio e del fosforo; Aimes e Cayla (2) trovarono pure, dopo raggi ultravioletti, aumento del calcio, del fosforo e della fosfatasi ossea e sierica. Più recentemente Comi (9) è ritornata sull'argomento e irradiando cavie trovò nelle ossa un aumento cospicuo di tutti i componenti minerali ed in particolare delle ceneri e del magnesio. L'azione dei raggi ultravioletti sulla formazione dello scheletro venne poi brillantemente dimostrata da Higgins e Sheard (23) che, messi dei pulcini in gabbie di vetro di diverso colore in modo da filtrare variamente la luce solare, osservarono gli animali tenuti nelle gabbie il cui vetro assorbiva le radiazioni ultraviolette presentare un marcato ritardo nell'accrescimento.

Anche l'azione dei raggi ultravioletti sulle varie attività fosfatasiche dell'organismo venne largamente studiata, benchè le attuali conoscenze sull'enzima rendano poco sicuro prendere le variazioni della sua attività ad indice di eventuali modificazioni del ricambio minerale. In questo campo, oltre alle già citate osservazioni di Foà (18) e Aimes e Cayla (2), ricorderemo quelle di Sacchi (43) che vide l'attività enzimatica, depressa dalla mancanza di luce solare, risvegliarsi con l'esposizione degli animali al sole. Parimenti Ferretti (17) constatò in bimbi sani un aumento della fosfatasemia dopo irradiazioni con raggi ultravioletti, mentre Careddu e Brigenti (7) negano che i raggi ultravioletti abbiano azione sulla fosfatasi.

Infine Rasi (36) studiò l'azione dei raggi ultravioletti sulla fosforemia ed osservò che questa s'innalzava nei soggetti rachitici mentre rimaneva invariata nei normali, e Abba e Noceto (1) videro in vitro i raggi ultravioletti determinare un aumento del fosforo ematico, e dato che tale aumento mancava se il sangue era preventivamente riscaldato per un'ora a 64°, gli autori pensarono che questo aumento fosse con tutta probabilità dovuto ad attivazione della fosfatasi ematica.

Per quello che riguarda le onde corte non ci risulta di analoghe ricerche.

Quale sia il vero meccanismo d'azione delle onde corte è ancora oggetto di discussione e non è nostra intenzione entrare nell'argomento. Ricorderemo solo che molti autori sono concordi nell'affermare che non è possibile restringere l'azione delle onde corte alla semplice ipertermia e alla conseguente iperemia. Così ad esempio Last (24) afferma che l'efficacia della marconiterapia nella artropatie consiste nel fatto che le onde corte non sono, a differenza della diatermia, arrestate dalle ossa, ma vi esplicano un'azione diretta diversa da quella dell'iperemia attiva. Bistriceano (4) è dell'opinione che l'azione delle onde corte è soprattutto un'azione meccanico-vibratoria e

non termica. Altri autori che sostengono che l'azione delle onde corte non è identificabile con quella dell'ipertemia sono Colombati (8) che osservò dopo onde corte modificazioni della rete neuro-fibrillare del Donaggio assolutamenti differenti da quelle che si possono ottenere con l'ipertermia; Delachaux e Schneider (14) che videro sperimentalmente le onde corte dirette sul seno carotideo provocare ipotensione e la diatermia su tale regione rimanere senza effetto; Calchi-Novati e Rocchini (5) che constatarono riduzione dell'attività secretoria renale dopo onde corte; Loi e Mulas (29) che studiando istologicamente gli effetti delle dosi letali di onde corte si sentirono in grado di escludere, parimenti a molti altri che compirono ricerche analoghe, che tutte le lesioni che si riscontrano siano riportabili alla sola azione termica.

Abbiamo insistito su questo punto, cioè che l'azione delle onde corte non è identificabile con quella dell'ipertermia e di conseguenza dell'iperemia attiva o almeno che l'iperemia da onde corte riveste caratteri tali da differenziarla nettamente da quelle che si possono comunemente ottenere, perchè, come abbiamo già ricordato, nella nostra Clinica Coppo (11) eseguì ricerche sull'azione dell'iperemia sulla composizione minerale dello scheletro, ricerche che risultarono completamente negative.

Infine ricorderemo, come più attinenti alle presenti, le ricerche di Leroy (27) che osservò, dopo brevi sedute di onde corte, il pH ematico spostarsi verso l'alcalinità e modificazioni dell'equilibrio ionico tissulare e quelle di Thomas (45) che vide le onde corte facilitare la deposizione nei focolai osteo-articolari del calcio somministrato paraenteralmente.

Mentre non ci dilungheremo a descrivere i metodi seguiti nei dosaggi, perchè sono quelli descritti da Coppo (10), al cui lavoro rimandiamo direttamente, ricorderemo che per le presenti ricerche ci siamo serviti di sedici conigli del peso medio di Kg. 2-2,5; dieci di questi animali furono sottoposti alle irradiazioni ultraviolette di una lampada di quarzo e sei a sedute di marconiterapia. Per quello che riguarda la tecnica della irradiazione con i raggi ultravioletti abbiamo tenuto presenti, come le più complete, le ricerche eseguite da Comi. Questa autrice irradiò i suoi animali (cavie) alla distanza di 60 cm. per 40 giorni iniziando con 5' ed aumentando l'esposizione ogni giorno di 10' sino a raggiungere i 120'. Gli animali erano irradiati in toto ed erano rasati sul dorso per una superficie di circa 15 cmq. Un simile trattamento a noi sembrò un po' eccessivo e dato che dalle ricerche eseguite nella nostra Clinica (13) è risultato, analogamente a molte altre, che le eccessive dosi di vitamina D provocano un effetto profondamente differente (demineralizzazione e decalcificazione) da quello delle dosi fisiologiche, abbiamo ritenuto più opportuno limitare la durata dell'irradiazione e perciò dopo 10 giorni di 5' siamo passati a 10' per altri 6 giorni e infine a 30' per 44 giorni. Quattro animali furono irradiati in toto e di questi due furono rasati sul dorso allo scopo di osservare se veramente il pelo ostacolava l'azione dei raggi ultravioletti; altri 4 animali invece vennero irradiati solo sull'arto posteriore destro in modo da poter così osservare una eventuale azione locale sullo scheletro dei raggi ultravioletti estranea alla generale, legata alla formazione nell'organismo di vitamina D. Anche di questi animali due furono accuratamente rasati nell'arto

da irradiarsi (arto posteriore destro). La lampada di quarzo a vapori di mercurio (tipo Hanau) venne collocata alla distanza di m. 1.

Infine, a più completo controllo, due conigli vennero trattati esattamente secondo la tecnica usata da Comi.

Per le onde corte si usarono onde di differente lunghezza e precisamente di m. 27; 17,55 e 7. Per ogni lunghezza di onda un animale venne sottoposto a tre cicli di 15 applicazioni e un secondo a tre cicli di 10 applicazioni.

Tutte le sedute ebbero la durata di 10', gli elettroidi distavano di 30 cm.; il superiore era un elettrodo condensatore di Schliephake, l'inferiore era un letto condensatore Leroy (una delle placche) e l'energia erogata era di circa 300 Watt. Tra ogni ciclo vi fu poi un intervallo di 10 giorni.

TABELLA I. — COMPOSIZIONE MINERALE NORMALE DELLA TIBIA DI CONIGLIO SECONDO COPPO (soggetto del peso medio di Kg. 2).

Sostanza o elemento studiato	g % di osso secco e sgrassato	Massima variabilità da soggetto a soggetto	Massima variabilità tra due ossa omologhe dello stesso soggetto
Ceneri	71.28	± 2.67	± 2.35
Sost. Org.	28.72	—	—
Ca	27.47	± 2.17	± 1.40
P	13.68	± 1.82	± 1.54
Mg	0.30	± 0.10	± 0.08
	g % di generi di osso		
Ca	38.00	± 2.18	± 1.97
P	19.00	± 3.21	± 1.65
Mg	0.43	± 0.14	± 0.13

Rapporto $\frac{Ca}{P} = 2$

Nella tabella I riportiamo i valori medi della composizione minerale delle tibie di coniglio secondo Coppo (11), nelle tabelle II e III esponiamo

TABELLA II. — COMPOSIZIONE MINERALE DELLE TIBIE DI CONIGLI IRRADIATI CON R. U.

N. progressivo	N. di protocollo	Sesso	Modalità d'irradazione	Peso iniziale g	Peso terminale g	Variazione % del peso	Ceneri g.% di osso secco e sgrassato		Grammi % di osso secco e sgrassato						Grammi % di ceneri						Ca/P nelle ceneri	
									CA		P		Mg		CA		P		Mg			
							S	D	S	D	S	D	S	D	S	D	S	D	S	D	S	D
1	42	M	A	2.150	2.200	+ 3.2	68.1	67.5	26.18	25.88	11.63	11.96	0.276	0.280	38.44	38.34	17.07	17 72	0.405	0.415	2.25	2.16
2	27	M	A	2.500	2.100	— 1.6	66.5	67.5	25.70	26.89	9.37	10.99	0.350	0.344	38.64	39.83	14.09	16.28	0.523	0.509	2.74	2.45
3	54	M	B	2.500	2.270	— 9.2	70.2	69.4	23.59	26.06	10.68	10.59	0.366	0.366	33.60	37.57	15.21	15.26	0.521	0.527	2.21	2.46
4	61	M	B	2.200	2.130	— 3.2	67.8	68.5	24.98	25.35	12.50	11.64	0.312	0.302	36.84	37.39	18.43	17.17	0.460	0.441	2.00	2.18
5	30	M	C	2.700	2.500	— 7.4	68.3	69.7	27.49	27.18	11.47	11.16	0.346	0.355	40.25	39.00	16.79	16.01	0.506	0.481	2.40	2.43
6	25	F	C	2.200	1.850	—16.0	68.7	69.2	28.61	29.09	10.59	10.33	0.353	0.346	41.64	42.00	15.41	14.93	0.514	0.500	2.70	2.81
7	86	F	D	2.000	2.150	+ 7.5	69.7	68.0	27.32	25.94	12.11	12.37	0.338	0.338	39.19	38.14	17.51	18.16	0 495	0.497	2.24	2.10
8	77	M	D	2.400	1.850	—22.5	70.0	72.0	28.46	28.05	13.15	12.74	0.342	0.404	40.65	38.95	18.78	17.69	4.488	0.561	2.16	2.20
9	26	M	E	2.200	2.150	— 2.3	70.2	71.2	28.36	27.95	12.74	12.74	0.373	0.369	40,39	39.25	18.14	17.89	0.531	0.518	2.22	2.19
10	71	M	E	2.100	1.900	— 9.5	71.0	70.9	28.91	28.05	12.97	12.58	0.330	0.348	40.70	39.56	18.26	17.74	0.464	0.490	2.23	2.23

TABELLA III. — COMPOSIZIONE MINERALE DELLE TIBIE DI CONIGLI DOPO APPLICAZIONE DI O. C. SULL'ARTO POSTERIORE D.

N. progressivo	N. di Protocollo	Sesso	Lungezza d'onda	Modalità d'applicazione	Peso iniziale g	Peso terminale g	Variazione % del peso	Ceneri g. % di osso secco e sgrassato		Grammi % di osso secco e sgrassato						Grammi % di ceneri						Ca/P nelle ceneri	
										CA		P		Mg		CA		P		Mg			
								S	D	S	C	S	D	S	D	S	D	S	D	S	D	S	D
1	79	M	m. 27	F	2.600	2.100	— 19.2	69.8	70.4	28.80	28.81	10.42	10.42	0.331	0.331	41.27	40.92	14.93	14.80	0.474	0.470	2.76	2 76
2	13	M	m. 27	G	2.200	1.900	— 13.0	63.7	64.8	27.10	26.68	10.05	9.49	0.311	0.311	42.54	41.17	15.77	14.64	0.488	0.480	2.69	2.81
3	92	F	m. 17.55	F	2.400	2.500	+ 4.2	68.9	68.5	28.43	27.84	11.93	11.94	0.344	0.326	41.26	40.64	17.31	17.43	0.499	0.476	2.38	2.33
4	78	M	m. 17.55	G	2.300	2.170	— 5.2	70.6	68.3	28.57	25.24	11.52	12.25	0.338	0.329	40.46	36.95	16.31	17.93	0.478	0.481	2.48	2.06
5	89	M	m. 7	F	2.400	2.400	0	67.5	67.7	24.62	24.72	11.52	12.63	0.336	0.331	36.47	36.51	17.06	18.36	0.498	0.496	2.14	1.99
6	47	M	m. 7	G	1.800	1.950	+ 8.3	69.5	68.3	28.44	27.95	10.00	10.10	0.342	0.314	40.92	40.92	14.39	14.79	0.492	0.460	2.84	2 .76

i risultati ottenuti. In queste tabelle per brevità le varie modalità del trattamento sono espresse in lettere delle quali diamo il significato:

A) irradiazione totale dell'animale con raggi ultravioletti per 60 giorni (5' per per 10 giorni, 10' per sei gironi, 30' per 44 giorni). Lampada a m. 1;

B) idem. Animale rasato sul dorso per circa 15 cmq.

C) irradiazione con raggi ultravioletti del solo arto posteriore destro (rimanente del corpo schermato). Stesso numero e durata delle sedute.

D) idem. Arto irradiato completamente rasato.

E) animali irradiati con raggi ultravioletti secondo la tecnica di Comi (40 giorni, iniziando con 5' e aumentando ogni giorno di 10' sino a raggiungere i 120').

F) animali sottoposti a tre cicli di marconiterapia sull'arto posteriore destro. Elettrodi a 30 cm. Ogni ciclo consisteva di 15 sedute di 10' ed era intervallato da 10 giorni di riposo.

G) idem. I cicli erano di 10 sedute.

Prima di discutere dettagliatamente i dati riportati stimiamo opportuno esaminare il comportamento del peso e la mortalità dei nostri animali.

Nessun animale del gruppo A, B e E morì, mentre nel gruppo C e D ne morirono ben 5, presentando così questi gruppi una elevata mortalità corrispondente al 55 %. L'assenza di mortalità nei gruppi A, B e E permette di pensare che quella degli altri due non può essere imputata ad un effetto tossico per l'organismo del trattamento a cui furono sottoposti gli animali. Si può pensare invece che la mortalità dei gruppi C e D sia piuttosto in rapporto al fatto che questi animali erano legati, per necessità di tecnica, su di un'apposita tavola in massima estensione, cosa questa che provocava vivaci reazioni. È possibile che nel dibattersi per liberarsi dai legami si provocassero lesioni sufficienti a determinare la morte di animali delicati quali sono i conigli.

La maggioranza dei conigli ha poi presentato durante l'esperimento una diminuzione di peso, diminuzione che è stata rilevante specialmente in tre animali (coniglio 27 gruppo A; coniglio 25 gruppo C; coniglio 77 gruppo B). Dato che non è possibile trovare nessun rapporto tra comportamento del peso e modalità di irradiazione pensiamo che questo fatto si debba riportare soprattutto alle mutate condizioni ambientali, essendo passati i nostri animali dalla libertà dell'allevamento alle gabbie dello stabularium della Clinica.

Nei riguardi delle ceneri e degli elementi presi in considerazione premettiamo subito che non si sono notate differenze tra animali rasati ed animali a pelo integro e che parimenti nessuna differenza è possibile rilevare nell'arto irradiato rispetto all'omologo non sottoposto all'azione dei raggi ultravioletti. Così la composizione minerale delle tibie degli animali irradiati secondo la tecnica di Comi risulta perfettamente confrontabile con quella degli altri animali.

Esaminando dettagliatamente i singoli dati si nota che qualche animale ha presentato valori un po' bassi di ceneri (coniglio 27) e di calcio (un arto dei conigli 54 e 61). In tutti gli animali invece il fosforo ha mostrato tendenza verso i valori minimi normali, che talora non sono stati neppure raggiunti (conigli 25, 27, 54). Il magnesio non ha mostrato modificazioni dalla norma.

Nelle ceneri i valori dei tre elementi studiati sono stati più vicini alla normalità, però il rapporto Ca/P in tutti i conigli si è dimostrato aumentato e in maniera notevole nei conigli 25, 27, 30, dato l'opposto comportamento dei due elementi in questi animali (valori normo-massimi di calcio e normo-minimi di fosforo).

Gli animali trattati con onde corte hanno presentato una mortalità del 40 %, quindi una mortalità elevata. A questo proposito è da ricordare che a detta di vari autori, fra i quali ricorderemo Panà e Torelli (34), le onde corte hanno più volte dimostrato di essere causa, attraverso lesioni emorragiche delle surrenali e congestioni polmonari, di un'elevata mortalità nei comuni animali da laboratorio. Speciale menzione in questo campo meritano le ricerce di Baldi (3), perchè eseguite in condizioni simili alle nostre. Questo autore infatti sottopose alle onde corte dirette su di una coscia sei conigli e osservò come lesioni caratteristiche post-mortali l'arresto del cuore in diastole, iperemia polmonare e meningea, ecchimosi locali e dello sciatico, che presentava anche disorganizzazione della mielina. Tuttavia, dato che la mortalità riscontrata nel nostro lotto di animali è pienamente confrontabile con quella degli animali irradiati con raggi ultravioletti su di un arto e che ritenemmo, in base al comportamento dei conigli irradiati in toto, detta mortalità indipendente dal trattamento al quale gli animali vennero sottoposti, ci viene a mancare ogni dato per affermare una eventuale azione tossica delle onde corte.

Nei diversi animali il peso si è comportato variamente senza mostrare nessun rapporto nè con la modalità nè con la durata del trattamento; al più, fatte le debite riserve per l'esiguo numero dei nostri animali, si può notare che sono i due conigli trattati con onde della lunghezza di 27 m. gli unici a presentare una variazione (diminuzione) cospicua del peso.

Nei riguardi del contenuto in ceneri, queste si mantengono sui valori medio-minimi normali e in un animale (coniglio 13) si presentano nettamente diminuite, però l'arto sottoposto all'azione delle onde corte anche qui, come negli altri animali, presenta valori perfettamente confrontabili con l'omologo.

Il calcio nell'osso secco e sgrassato eccettuato un animale (coniglio 89) nel quale in entrambi gli arti questo elemento è inferiore al valore minimo medio normale, si mantiene sui valori medi normali.

Il fosforo invece è quasi sempre inferiore ai valori minimi medi normali e se si confronta questo comportamento con quello di questo elemento nelle ossa dei conigli sottoposti alle irradiazioni attiniche si osserva che in questi ultimi la diminuzione del fosforo è generalmente meno sensibile.

Perfettamente concordante con i valori medi riportati da Coppo è il comportamento del magnesio.

Nelle ceneri, dato il comportamento di queste e del calcio nell'osso secco e sgrassato, il calcio assume i valori massimi normali e in qualche arto li supera. Confrontando poi il comportamento di questo elemento nelle due tibie di uno stesso animale si nota che in tutti i conigli, eccetto il coniglio 47 nel quale i due valori sono identici, l'arto trattato presenta un minor contenuto in calcio. Ora nonostante questa diminuzione in quattro animali non superi l'indice di massima variabilità normale tra due ossa

omologhe di uno stesso soggetto riportato da Coppo (± g. 1,97 %), il fatto ci sembra degno di essere evidenziato, perchè avvalorato dalla sua costanza, dal confronto con il comportamento irregolare delle ceneri nei due arti di uno stesso animale e soprattutto dal fatto che, nel coniglio 78 l'indice di massima variabilità normale è stato nettamente separato proprio nell'arto sottoposto all'azione delle onde corte, (diminuzione di g. 3,51 %).

Non differenze rilevabili, nè costanti si sono invece riscontrate tra i due arti di uno stesso animale a carico del fosforo, che anche nelle ceneri si è tenuto sui valori minimi medi normali o è sceso un poco sotto di essi.

Normali sono i valori del magnesio nelle ceneri e perfettamente confrontabili tra loro nello stesso animale.

Per il descritto comportamento del calcio e del fosforo il rapporto Ca/P nelle ceneri si mostra nella maggioranza degli animali nettamente aumentato.

Nessuna relazione infine è possibile vedere nel comportamento delle ceneri e degli elementi studiati con la durata del trattamento o con la varia lunghezza di onda usata.

Concludendo i raggi ultravioletti hanno mostrato di non modificare la composizione minerale dello scheletro. Conclusione questa che non conferma le conclusioni di alcuni autori e specialmente di Comi (9), la differente specie di animali usata da questa autrice (cavie) potendo da sola essere insufficiente a spiegare una così netta differenza di risultati. Non abbiamo elementi sufficienti per discutere questa diversità di comportamento; ci limiteremo solo a ricordare che i raggi ultravioletti esplicano la loro azione attraverso la formazione nell'organismo irradiato di vitamina D e che questa sostanza agisce sul metabolismo minerale solo quando questo è alterato, eccettuati i casi nei quali con elevati dosaggi si ottiene un effetto tossico, che si ripercuote anche sullo scheletro producendovi demineralizzazione e decalcificazione.

Dalle presenti ricerche anche le onde corte risultano sprovviste di un'azione chiaramente documentabile sulla composizione minerale dello scheletro, se si eccettua forse una modica azione decalcificante, che, secondo le idee di Leriche, può benissimo esser dovuta all'iperemia attiva che le onde corte certamente producono nel distretto sottoposto alla loro azione, ma si tratta in ogni modo di variazioni, eccettuato un caso, troppo lievi per potervi dare un'importanza significativa.

Preferiamo quindi concludere dicendo che in entrambe le condizioni (irradiazioni con raggi ultravioletti e marconiterapia) la composizione minerale dello scheletro, interrogata attraverso il comportamento delle tibie, non ha mostrato di essere decisamente influenzata. Dicendo ciò ci guardiamo bene dal voler estendere questa conclusione al campo della patologia ossea, campo nel quale, ad esempio, sono troppo noti i benèfici effetti della terapia attinica, ma la limitiamo alle condizioni sperimentali nelle quali le presenti ricerche vennero eseguite, cioè allo stato di integrità del tessuto osseo.

RIASSUNTO.

Lo studio della composizione minerale dello scheletro di animali (conigli) normali dopo irradiazioni con raggi ultravioletti e marconiterapia ha

mostrato che detta composizione non subisce modificazioni rilevanti, se si eccettua una minima tendenza alla decalcificazione negli arti sottoposti alla azione delle onde corte.

BIBLIOGRAFIA.

NB. Il numero in corsivo indica il volume.

1) ABBA G. C. e NOCETO L. Riv. Clin. Ped., *37*, 513, giugno 1939.
2) AIMES e CAYLA. Bull. de l'Acad. de Méd., *34*, 357, 1935.
3) BALDI. Boll. Soc. It. Biol. Sper., *13*, 315, 1938.
4) BISTRICEANO J. Miscarea Romana Medicala, *12*, 1, 1939.
5) CALCHI-NOVATI G. e ROCCHINI G. La Radiol. Med., 26, 122, 1939.
6) CALEF G. Arch. It. Med. Sper., *4*, 145, 1939.
7) CAREDDU G. e BRIGENTI A. Fisiol. e Med., 479, agosto 1936.
8) COLOMBATI S. Riv. di Neurol., 11, 524, maggio 1938.
9) COMI L. Bioch. e Terap. Sper., *25*, 20, gennaio 1938.
10) COPPO M. Diagnost. e Tecn. di Lab., *4*, giugno 1933.
11) COPPO M. Pathologica, 523, 1935.
12) ID. Fisiol. e Med., *6*, aprile 1935.
13) COPPO M. e FRUGONI P. Arch. Scien. Med., 1935.
14) DELACHAUX A. e SCHNEIDER P. Schw. Med. Wschr., 23, 1939.
15) ERCOLI. Boll. Soc. It. Biol. Sper. 1938.
16) FERRANINI A. Pathologica, 500, 777, 1935.
17) FERRETTI. La Clin. Ped., 1, gennaio 1937.
18) FOÀ P. Boll. Soc. It. Bio. Sper., *11*, settembre 1936.
19) FRUGONI P. Lo Sperimentale, *88*, 27, 1934.
20) GILBERTI P. La Chir. degli organi di movim., *24*, 281, marzo 1939.
21) GUARNASCHELLI-RAGGIO A. Pathologica, *31*, 569, 99, 1939.
22) ID. In corso di pubblicazione su Lo Sperimentale.
23) HIGGINS e SHEARD. Citati da LERICHE.
24) LAST. Med. Kl., 1935.
25) LERICHE R. *Physiologie et pathologie du tissu osseux.* Masson Paris, 1939.
26) LERICHE R. e POLICARD A. *La phisiologie de l'os.* Masson, Paris, 1926.
27) LEROY. Citato da BISTRICEANO.
28) LEVI DELLA VIDA B. Fisiol. e Med., gennaio 1935.
29) LOI e MULAS. Giorn. di Clin Med., 20, 897, ottobre 1939.
30) MC KEOW. Citato da FERRETTI.
31) MOLFETTA N. La Clin. Chir., 291, maggio-giugno 1938.
32) MOLINARI-TOSATTI P. e COPPO M. Arch. exp. Path. ü. Pharm., *176*, 625, 1934.
33) PACETTO. Citato da DONATI (Arch. It. Med. Sper., *2*, 941, settembre 1938).
34. PANÀ C. e TORELLI G. Ann. Ist. C. Forlanini, *2*, 296, aprile 1938.
35) PISA M. Bioch. e Terp. Sper., 21, 1934.
36) RASI F. Riv. Clin. Ped., 37, 692, agosto 1939.
37) ROCHE A. e GARCIA J. Citati da GUILLAUMIN (*Exposés de Biochimie Médicale*, I serie, Masson, Paris, 232, 1939).
38) ROCHE J. Arch. de Méd. Gen. et Col., 7, aprile, 1938.
39) ROCHE J., FILIPPI A., MORGUE M. Ac. des Sciences, 1938.
40) ID. Pr. Méd., 76, 1407, 1938.
41) ID. Compt. Rend. Soc. dei Biol., *129*, 26, 321, 1938.
42) SACCHI U. Boll. Soc. It. Biol. Sper., *10*, 100, 1935.
43) ID. Boll. Soc. It. Biol Sper., *10*, 94, 1935.
44) SCHULTZEN. Citato da COMI.
45) THOMAS J. Pr. Méd., *38*, 728, 1939.

II.

Policlinico Umberto I - Sesto Padiglione
Primario: Prof. T. Pontano.

“Contributo clinico alla conoscenza delle pleuriti eosinofili „.

Esiste una P. E. Primitiva ?.

Dott. Lucio Pennacchio, aiuto medico.

Sono certamente numerosi nella letteratura i casi di pleurite eosinofila, più o meno completamente studiati, e lo sarebbero molto più se fosse maggiormente diffuso l'esame citologico degli essudati sistematicamente eseguito in varie fasi, dall'inizio al riassorbimento. È probabile che questo gioverebbe poco al complesso problema etiopatogenetico di questa forma clinica della pleurite, ma non v'è dubbio che recherebbe un contributo notevole alla sistemazione nosologica ed alla valutazione prognostica della stessa.

Qualche eosinofilo può trovarsi in qualsiasi versamento pleurico, ma, per parlare di pleurite eosinofila, la maggior parte degli autori ritiene che la formula citologica debba presentare un numero di tali elementi non inferiore al 5 %. Sarebbe più opportuno portare tale limite al 10 %. Nella grande maggioranza dei casi si raggiungono valori molto più elevati, fino al 90 %, abitualmente dal 30 % al 70 %.

In un gran numero di casi citati coesiste eosinofilia ematica e fra i nostri cinque casi è presente in quattro: in essi l'eosinofilia del sangue segue un decorso parallelo a quella del liquido pleurico e scompare con la regressione degli eosinofili dall'essudato, come si verifica nella maggioranza dei casi della letteratura (Mayer), salvo rare eccezioni riguardanti casi in cui l'eosinofilia sanguigna è persistita dopo il riassorbimento del liquido (Duvoir, Pollet...). Altri autori (Dumarest, Parodi. Lelong...) insistono di non aver trovato alcuna coincidenza tra eosinofilia pleurica e sanguigna. Ciò nonostante il dato di fatto non si può mettere in dubbio; soltanto è discutibile se gli eosinofili del sangue provengano dalla pleura o dal midollo. Manca uno studio mielografico sistematicamente eseguito in molti casi, ma dai pochi dati esistenti non si può concludere a favore di una proliferazione eosinofila del midollo sicuramente dimostrata (Harvier, Mallarmè), come neppure esistono prove a favore di una origine istiogena locale degli eosinofili.

Molti hanno messo in evidenza il carattere emorragico frequente in tali essudati, e la prima memoria sulla P. E. è quella di Auché e Carrière (1896) riguardante versamenti pleurici emorragici. Certamente molte pleuriti eosinofile sono emorragiche (2 casi su 5 nella casistica personale), come anche è documentato che in alcune emorragie della pleura compare eosinofilia locale ,ma è opportuno non sopravalutare questo dato e non attribuire ad esso un significato patogenetico, perchè in maggioranza i versamenti pleurici eosinofili non sono emorragici.

Si può ritenere pressochè costante la asetticità di tali versamenti. Questo era già noto a Widal e Ravaut nel 1900 e fu confermato da Burnet (1901) nel suo lavoro ricco di ben 18 casi, e da tutti gli altri successivi, perfino nelle P. E. che accompagnano infezioni generalizzate (eberthiane, pneumococciche, settiche). Omodei-Zorini ha anche potuto constatare che l'eosinofilia sparisce se il versamento, prima sterile, si infetta. Sulla asetticità dei versamenti ad eosinofili è bene tuttavia fare delle riserve e sarebbe opportuno praticare ricerche batteriologiche più complete di quelle eseguite finora. Non v'è alcun dubbio invece sull'alta tossicità di tali versamenti, già notata da Burnet e confermata da altri.

È opportuno non generalizzare il concetto della evoluzione benigna e della prognosi fausta attribuita alla P. E. da molti autori, ma nemmeno è da accettare l'opinione contraria, da taluno espressa, che la comparsa di eosinofili renda più grave il pronostico di una pleurite, fatta eccezione della eosinofilia in emotorace (Pisani). L'evoluzione e la prognosi di ogni malattia sono strettamente legate all'etiopatogenesi o almeno al suo aspetto clinico. Data l'oscurità del problema etiopatogenetico, nella P. E. dovremo accontentarci di stabilire soltanto una provvisoria sistemazione clinica da cui trarre deduzioni prognostiche terapeutiche.

È necessario distinguere una P. E. primitiva e delle P. E. secondarie, includendo nella prima quelle forme in cui non è possibile mettere in evidenza alcun fattore causale (traumatico, circolatorio, discrasico, parassitario, infettivo, tossico, neoplastico) e nelle altre tutte quelle in cui uno qualsiasi di questi momenti causali compaia, anche se non abbiamo ragioni sufficienti per ritenere se esso sia determinante o solo concomitante.

Passiamo in breve rassegna le forme note di P. E. secondarie:

1) P. E. secondaria ad emotorace (Auchè e Carriere, Klein, Dieulafoy, Petzetakis...).

2) P. E. secondaria a infarti polmonari, o comunque a disturbi di circolo polmonari da insufficienza cardiaca (Sabrazès, Lefèvre-Rossignol, Duvoir, Pollet, Kreis, Greene...). Come tale consideriamo un nostro caso di P. E. in malata con pericardite essudativa non eosinofila, con miocardiosclerosi, fibrillazione auricolare e scompenso di cuore.

Caso I. — L. Giuseppina, di anni 69, da Venezia, coniugata,, d. d. c. Anamnesi familiare negativa. Sposata a 16 anni con uomo apparentemente sano ha avuto da questi 15 gravidanze a termine di cui tre gemellari. Nefropatia durante la penultima gravidanza.

Da cinque anni modici edemi, dispnea nel lavoro; tali disturbi si sono accentuati negli ultimi sei mesi e gli edemi sono diventati cospicui da due mesi, fino a raggiungere lo stato attuale, per cui entra nel nostro padiglione (20/6/40).

All'ingresso: condizioni generali gravi. Decubito ortopnoico. Intensa cianosi delle labbra, dei pomelli, delle estremità. Cospicuo edema degli arti inferiori e del tronco fino alle regioni lombari. Polso 110, completamente aritmico, teso. Respiro 26, superficiale. Apirettica.

Torace cifotico, slargato alle basi, nettamente più sporgente nella metà S., sia anteriormente che posteriormente. Segni di versamento pleurico a S. con limite superiore ascendente verso l'ascella e delimitabile all'angolo della scapola. Regione precordiale nettamente sollevata. Il cuore batte con la sua punta al 6° spazio, due dita all'esterno dell'emiclaveare, ove è delimitabile solo coll'ispezione e con la palpazione, non con la percussione, perchè l'aia cardiaca assume con la sua ottusità una forma quasi sferica, debordando a D. di quattro dita dallo sterno e seguendo a S. in alto un decorso quasi orizzontale in corrispondenza del II spazio intercostale, degradante lateralmente fino a confondersi con l'ottusità del versamento pleurico su descritto. Ascoltatoriamente: azione ...quentissima e completamente aritmica. Toni netti.

Abbondante versamento addominale. Fegato debordante fino all'ombellicale trasversa; margine duro, dolente. Milza nei limiti. S.N.: nulla.

Per quanto l'interpretazione telecardiografica stesse contro la diagnosi di versamento pericardico (l'angolo epato-cardiaco era acuto e il peduncolo vasale libero) e facesse pensare a un cuore enormemente sfiancato, abbiamo eseguito puntura del pericardio ed estratti 450 cc. di liquido giallo-carico, leggermente torbido. Peso specifico 1019, albumina 48 ‰. Rivalta positiva. (Il sedimento centrifugato mostrava: abbondantissime emazie ben conservate, qualche linfocito, rari polinucleati neutrofili e numerose cellule endoteliali con protoplasma vacuolizzato).

Contemporaneamente furono introdotti nel pericardio 100 cc. di aria e un successivo teleradiogramma dimostrò un tipico idropneumopericardio con sinechia del tratto vasale del sacco pericardico, cui era dovuta la speciale morfologia assunta dall'immagine cardiaca.

Nello stesso giorno fu eseguita puntura alla base emitorace S., posteriormente, ed estratto liquido citrino, limpido a P. S. 1015, con 16‰ di albumina. Rivalta fortemente positiva. Il sedimento era costituito in prevalenza da eosinofili maturi, quasi tutti a due nuclei, in parte alterati e disfatti dallo striscio, tanto che il preparato appariva disseminato di uno spolverio di granulazioni eosinofile. Emazie in numero relativamente scarso. Formula leucocitaria del liquido pleurico: neutrofili 6%, eosinofili 62%, linfociti 2%, elementi endoteliali 21%. Formula leucocitaria del sangue contemporaneamente eseguita: neutrofili 60 %. Eosinofili 8 %. Linfociti 22 %. Monociti 10 %.

Pressione arteriosa: massima 180, minima 110.

Urine: rare emazie nel sedimento. Albumina tracce.

Azotemia: 0,38‰. Glicemia: 1‰. R. W.: neg. R. Meinicke: neg. Cutireazione alla tubercolina: neg.

Durante tutta la degenza in ospedale la p. non ha mai presentato elevazione termica al disopra dei 37°. Dopo i primi svuotamenti, sia del pericardio che della pleura, si è avuto rapido miglioramento; dispnea e cianosi dileguate, edemi cutanei e versamento addominale riassorbiti senza somministrazione di diuretici, nè di cardiocinetici.

Sono stati estratti dal pericardio complessivamente, in quattro riprese, 850 cc. di liquido, e dalla pleura 1450 cc. A liquido pericardico riassorbito sono comparsi sfregamenti pleuro-pericardici. L'aia cardiaca, clinicamente e radiologicamente molto ridotta, è persistita ciononostante notevolmente grande. Esami ekg. ripetuti hanno dimostrato fibrillazione auricolare con frequenza ventricolare media oscillante fra 85 e 75 e con segni ekg. di sofferenza miocardica (alterazione della diffusione dell'eccitazione intraventricolare e del regresso).

Indubbiamente nella patogenesi dello scompenso alla pleuro-pericardite si associavano alterazioni miocardiche.

Inoculazioni in cavie con la solita tecnica (iniezione sottocutanea nelle regioni inguinali di 5 cc. di liquido dopo frizione prolungata delle ghiandole) sia del liquido pleurico che pericardico: neg. Colture di ambedue i liquidi in terreno di Petragnani sono rimaste sterili dopo 26 giorni di osservazione.

La citologia del liquido pleurico ha subito una brusca variazione non appena i ripetuti svuotamenti pleurici e pericardici ed il riposo hanno condotto la malata in fase di compenso. La formula del liquido pleurico dava infatti il 17/7/40: neutrofili 4%, eosinofili 3%, monociti 15%, endoteli 78%. Rivalta nettamente positiva. Contemporaneamente scompariva l'eosinofilia dal sangue: infatti la formula leucocitaria dava: neutrofili 72%, eosinofili 1%, linfociti 17%, monociti 10%. Ciononostante il versamento pleurico si è protratto per altri due mesi circa, sempre con Rivalta positiva e senza più eosinofili.

Tutto questo farebbe pensare che lo stato di scompenso della malata abbia influito sulla citologia dell'essudato pleurico.

La malata è stata dimessa in condizioni buone il 20/9/40.

Per quanto si potrebbe in questo caso discutere la primitività della pleurite, tuttavia, dati gli evidenti rapporti con lo scompenso di cuore e con il versamento pericardico, di cui ha seguito parallelamente la evoluzione anche per quanto riguarda l'eosinofilia stessa, la abbiamo considerata secondaria.

3) P. E. secondaria a discrasia generale; come tale potrebbe considerarsi quella descritta da Lesieur-Rocher-Aigrot in un caso di carcinoma gastrico con sole metastasi epatiche, senza metastasi pleuriche o polmonari.

4) P. E. pneumotoraciche, segnalate da Rist e studiate da Dumarest, Parodi, Vaucher, Kabaker, Zenguinoff e da molti altri.

Sembra che l'eosinofilia sia frequente sopratutto nei versameni pneumotoracici iniziali e che tale carattere sia proprio di quelli a decorso benigno ed a rapido riassorbimento. A volte però vediamo questi versamenti trasformarsi in linfocitari, onde ci possiamo domandare se queste pleuriti non siano tubercolari. Potremo considerare come tali certamente solo quelle eccezionali in cui o il reperto diretto o culturale del bacillo di Koch, o la prova biologica, o l'esame anatomo-istologico lo dimostrino. Ma tutti quei versamenti eosinofili pneumotoracici che si mantengono sterili per tutto il loro decorso, a volte anche dopo perforazione polmonare nel cavo pleurico, aggravante un pneumotorace preesistente (Vaucher-Kabaker-Zenguinoff), e che sono negativi alla prova biologica — quindi la maggioranza dei versamenti eosinofili pneumotoracici, non possono essere considerati senz'altro come prodotti dal bacillo tubercolare, per quanto non si possa escludere che intervenga la tossina tubercolare come stimolante dell'essudazione pleurica. Oltre alla tossina tubercolare gioca certamente importanza considerevole la introduzione del gas, corpo estraneo.

Citiamo un nostro caso, intervenuto in corso di Pnx. praticato in malata affetta da probabile infiltrato precoce (diagnosi più radiologica che clinica).

Caso II. — A. Giovanna, di anni 26, insegnante, nubile, da Palermo, residente a Roma da un anno. Unica affezione degna di nota: tifo a 16 anni, guarita senza complicanze. Dai primi del gennaio 1939 periodi caratterizzati da accessi febbrili quotidiani, fino a 40° (a volte più accessi nello stesso giorno) insorgenti con brivido e remittenti con sudorazione profusa, alternati a periodi di febbre intorno ai 38°. In tutto questo tempo spesso cefalea e mialgie. Ricoverata in ambiente clinico le fu fatta diagnosi di melitense e curata con vaccino melitense endovenoso. Ciononostante la febbre è rimasta immutata. In dicembre 1939 operata di urgenza di appendicectomia (reperto: appendice fortemente congesta ed edematosa, contenente numerosi coproliti). Dopo l'appendicectomia la temperatura ha mantenuto gli stessi caratteri. In gennaio 1940 dolori ipo-

gastrici, pollachiuria, stranguria, tenesmo vescicale, ematuria. Una ciscoscopia ha dimostrato cistite emorragica per cui ha praticato cure di Mandolo e istillazioni di olio gomenolato.

La febbre persiste tuttora, per quanto modica e con decorso del tutto irregolare. Entra da noi il 26/2/40.

Condizioni generali discrete, modico pallore, nutrizione alquanto scaduta. Polso 84, ritmico. Temperatura 37,5.

Nulla obbiettivamente a carico dei polmoni e del cuore. Fegato debordante due dita dall'arco. Milza nei limiti. Logge renali nulla. S.N. nulla.

Urine: albumina assente; nel sedimento parecchi leucociti, per lo più ben conservati. Muco-pus assente. Ricerca del bacillo di Koch nelle urine e inoculazione in cavie: neg.

Azotemia 0,27‰, Glicemia 1,25‰, R. W. neg., R. Meinicke neg. Cutireazione alla tubercolina fortemente positiva.

Sierodiagnosi di Wright: negativa.

Una radiografia del torace (29/2/40) ha dimostrato un infiltrato sottoclaveare S. della grandezza di una nocciola con caratteri morfologici di infiltrato di Assmann.

Espettorato ripetutamente negativo per Koch.

Data la persistenza della febbre abbiamo deciso di praticare un Pnx. terapeutico (18/2/40). Dopo i primi rifornimenti si è avuto soltanto modica riduzione della temperatura. Il 21/4 nuovo rialzo termico fino a 39°. Una puntura alla base sinistra, ove erano segni di versamento, ha dato liquido citrino, leggermente torbido, a Rivalta fortemente positiva, a P. S. 1020, con 48‰ di albumina. L'esame del sedimento contrifugato e colorato, come al solito, con M. G. G., ha dimostrato che la grande maggioranza degli elementi figurati era costituita da polinucleati eosinofili maturi con 2-3 segmenti nucleari; le altre cellule erano rappresentate da elementi endoteliali, linfociti, neutrofili. Un ulteriore esame (30/4/40) ha dato: N. 15%, E. 72%, L. 8%, M. 1%. Elementi istiocitari 1%. Elementi endoteliali 3%.

Una conta dei globuli bianchi contemporaneamente ha dato: 6400. Formula leucocitaria del sangue: N. 54%, E. 6%, M. 12%, L. 28%.

Data l'eosinofilia della pleura e del sangue, considerando che l'ombra, interpretata dai radiologi come infiltrato di Assmann, nonostante il Pnx. persisteva pressochè immutata, e che la temperatura subiva di tanto in tanto dei rialzi, abbiamo dubitato della diagnosi e fatto nuove indagini.

Esame delle feci ripetutamente negativo per parassiti.

La intradermoreazione di Casoni (2/5/40) è risultata negativa dopo 24 ore, per quanto fosse precocemente positiva in modo netto dopo mezz'ora. La sottocutaneoreazione di Pontano è risultata positiva.

La positività della Casoni precoce appariva diminuita nella sua importanza dal fatto che una contemporanea intradermoreazione con la stessa quantità di siero di cavallo (0,30 cc.) dava egualmente una precoce positiva che presto si esauriva.

Dopo 8 giorni abbiamo visto comparire, sia sulla sede della introdermoreazione che sul punto di innesto della sottocutaneoreazione con liquido cistico, due ampie chiazze eritematose e pruriginose.

La Ghedini-Weinberg è risultata negativa.

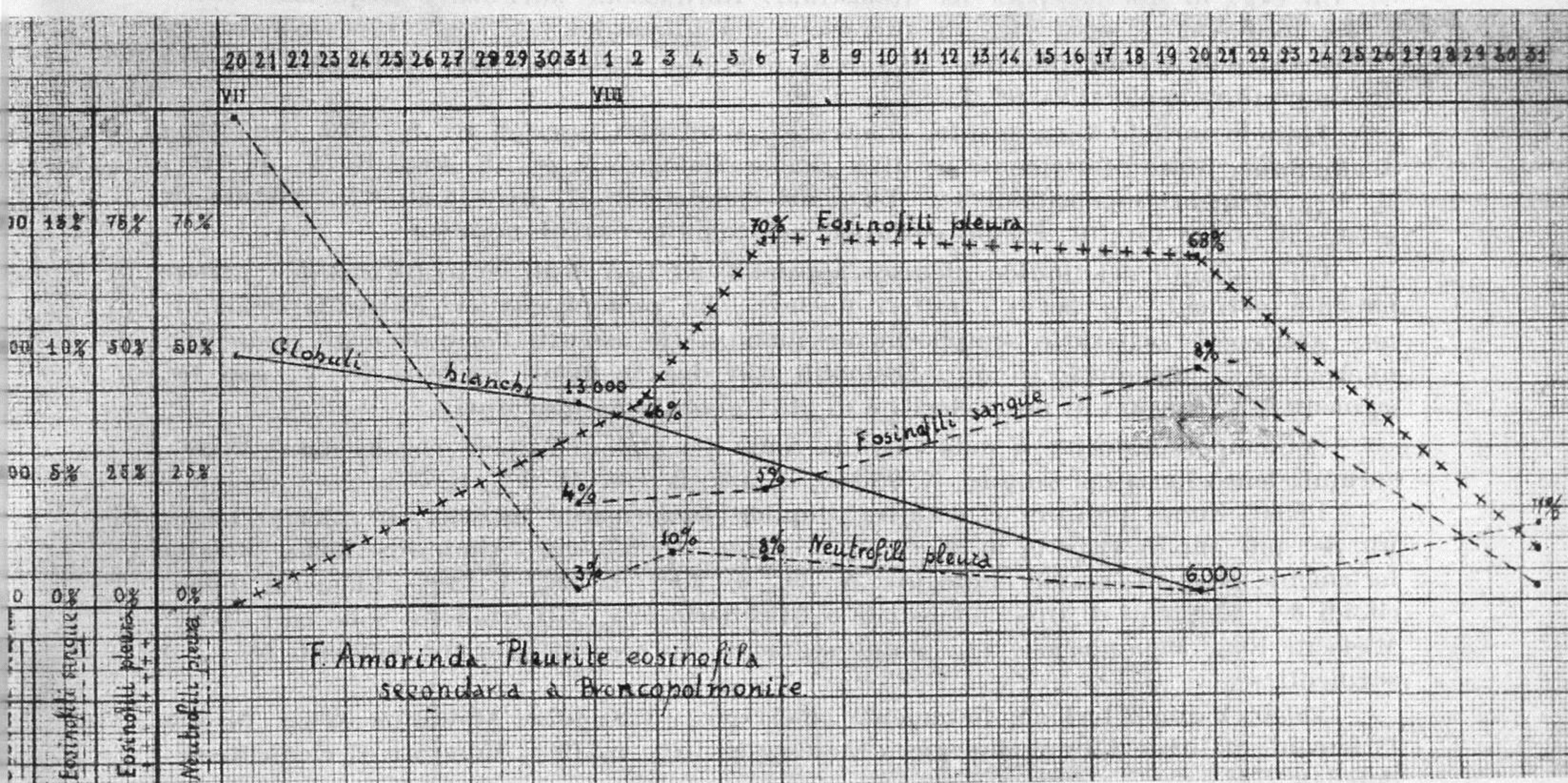
La Casoni, ripetuta dopo tre mesi, ha dato risultato fortemente positivo, sia in fase precoce che tardiva. Per quanto il valore di questa reazione fosse relativo, poichè vi era già stata una inoculazione precedente dello stesso liquido cistico, la sua positività era talmente intensa e suggestiva da indurci nuovamente alla ricerca di una eventuale cisti annidata in qualche punto dell'organismo. Uno studio radiologico del bordo superiore del fegato e dell'apparato digerente, diretto a mettere in evidenza eventuali impronte di supposte masse intraaddominali, non ha rivelato nulla.

Il Pnx. è stato abbandonato, il versamento pleurico si è rapidamente riassorbito, l'ombra sottoclaveare persiste immutata e la paziente trovasi ancora nella nostra corsia, in condizioni di nutrizione notevolmente scadute, sofferente sopratutto per una colite grave di natura non parassitaria.

L'eosinofilia periferica e la particolare reagibilità cutanea dimostrata dalla p. rivelano in questo caso uno speciale stato allergico che probabilmente costituisce la ragione per cui la pleura allo stimolo del gas introdotto ha reagito con versamente a cellule eosinofile.

5) P. E. che accomagnano bronchiti acute e congestioni polmonari (Petzetakis). Quasi certamente tali bronchiti e tali congestioni polmonari non sono che processi pneumonici o broncopneumonici, e tali pleuriti costituiscono quindi un solo gruppo con il seguente.

6) P. E. che si presentano sotto forma di versamenti puriformi asettici da polmonite o da broncopolmonite. Di questo gruppo fa parte un altro dei nostri casi secondario a broncopolmonite acuta della base S.

Caso III. — F. Amorinda, di anni 73, da Terni, residente a Roma, vedova. Tre gravidanze a termine, non aborti. Eresipela facciale quattro anni fa. Dal novembre 1939 soffre di tosse con espettorato e dispnea. In questi ultimi tempi tosse ed espettorato sono aumentati. Da sei giorni febbre insorta gradualmente e oscillante intorno ai 39°, dolore alla base emitorace S., dispnea intensa. Entra in padiglione il 20/6/40.

All'ingresso: condizioni gravi. Cute bruna, lievemente subitterica. Lieve subittero delle sclere. Cianosi intensa delle labbra. Non edemi cutanei. Polso 110, completamente aritmico, a discreta pressione. Respiro 40, superficiale. Temperatura 38°.

Torace scarno. Emitorace S. meno mobile del D. con gli atti del respiro. Base polmonare S. non delimitabile per presenza di ottusità che si spinge fino a due dita sopra l'angolo scapolare e si segue sotto l'ascella fino alla III costa. In zona ottusa il fremito è abolito, il murmure quasi assente. Sul limite superiore dell'ottusità rantoli umidi e sfregamenti pleurici.

Cuore. Aia cardiaca non delimitabile a S. La punta si apprezza palpatoriamente al V spazio, 2 cm. all'esterno dell'emiclaveare. Debordamento di un dito a destra. Toni netti. Azione cardiaca frequentissima, completamente aritmica.

Addome nulla. Fegato a due dita dall'arco, duro. Non si palpa la milza. S.N. nulla. Puntura esplorativa base emitorace S. Liquido torbido fortemente, a Rivalta intensamente positiva, a P. S. 1020, con 32‰ di albumina. Il sedimento appariva costituito da abbondantissima quantità di leucociti polinucleati neutrofili ammassati. Assenza di eosinofili e di linfociti. Assenza di germi all'esame diretto. Esame culturale nei comuni terreni negativo.

Pressione arteriosa: massima 110; minima 75.

Urine: albumina assente; numerose emazie e rari cilindri ialini nel sedimento.

Azotemia 0,38, Glicemia 1,10‰, R. W. neg., R. Meinicke neg. Cutireazione alla tubercolina negativa.

Urobilina nelle urine: tracce abbondanti.

Indice bilirubinico nel sangue: 8,

Hijmans Van Den Berg: diretta pronta negativa; diretta ritardata negativa; indiretta debolmente positiva.

Takata-Ara nel siero negativa.

Globuli bianchi: 15.000.

Considerata la pleurite reattiva ad un processo polmonare acuto, abbiamo somministrato 10 gr. di tioseptale in tre giorni. Caduta la febbre, si sono rapidamente dileguate cianosi e dispnea e lo stato generale ha rapidamente migliorato.

Un ekg. in questa epoca ha dimostrato: fibrillazione auricolare (frequenza ventricolare media 52) e segni ekg. di alterazione del miocardio.

Persistendo versamento fino all'angolo inferiore della scapola, abbiamo eseguito nuova puntura esplorativa (31/7).

Liquido torbido leggermente, emorragico a tonalità rosea, a P. .S. 1920, con 34‰ di albumina. Rivalta fortemente positiva. Esame citologico N. 3%, E. 40%, B. 5%, L. 41%, M. 1%. Elementi monocitoidi 4%. Elementi endotelioidi ed istiocitoidi 6%. Assenza di germi all'esame diretto. Esame culturale nei comuni terreni negativo.

Gli eosinofili del liquido pleurico appaiono del tipo degli eosinofili maturi, perfettamente normali, sia per i caratteri nucleari che protoplasmatici. Elementi eosinofili con carattere istiocitario o semplicemente monocitario assenti. Formula degli eosinofili: mielociti 9%, metamielociti 5%. Eosinofili con due segmenti nucleari 75 %, con tre segmenti 4 %. Assenza di promielociti e di altri granulociti immaturi.

Contemporaneamente è stata eseguita conta dei globuli bianchi che ha dato: 13.000. Formula leucocitaria del sangue: N. 85 ‰, E. 4 %, B. 1 %, M. 3 %, L. 7 %.

1/8/40. Nuova puntura esplorativa: liquido leggermente torbido, di colorito roseo, un po' più chiaro rispetto al giorno precedente. P. S. 1020. Albumina 28‰. Rivalta fortemente positiva. Esame citologico: N. 3%, E. 49%, B. 3%, L. 30%. Elementi monocitoidi 3%. Elementi di tipo endotediale o istiocitario 12%. Gli eosinofili sono così divisi. Mielociti 10%, Metamielociti 8%, a due segmenti nucleari 72%, a tre segmenti 6%, a 4 segmenti 4%.

3/8/40. Liquido torbido, lievemente emorragico: P.S. 1018. Albumina 32‰. Rivalta fortemente positiva. Esame citologico: E. 46%, N. 10%, L. 19%, Monociti ed elementi endoteliali 27%.

Formula degli eosinofili: Mielociti 8%, Metamielociti 11%. Con 2 segmenti nucleari 64%. Con tre segmenti 10%. Con 4 segmenti 7%.

6/8/40. Conta globuli bianchi: 10.500. Formula leucocitaria: N. 74%, E. 5%, M. 5%, L. 16%. .

Puntura esplorativa: liquido citrino, torbido, senza carattere emorragico. P. S. 1016. Albumina 16‰. Rivalta fortemente positiva.

Il liquido centrifugato lascia in fondo alla provetta un sedimento di 5-6 mm. dall'aspetto di pus biancastro-denso e che invece, microscopicamente, non presenta corpuscoli del pus, ma, in grande prevalenza, eosinofili ben conservati.

Esame citologico: E. 70%, N. 8%, L. 10%. Elementi monocitari ed endoliali 17%. Formula degli eosinofili: Mielociti 4 %. Metameloçiti 2 %. Con 2 segmenti nucleari 70 %. Con 3 segmenti 16%. Con 4 segmenti 8%. (v. Fig. 1).

Dott. L. Pennacchio: « Contributo clinico alla conoscenza delle pleuriti eosinofili ».

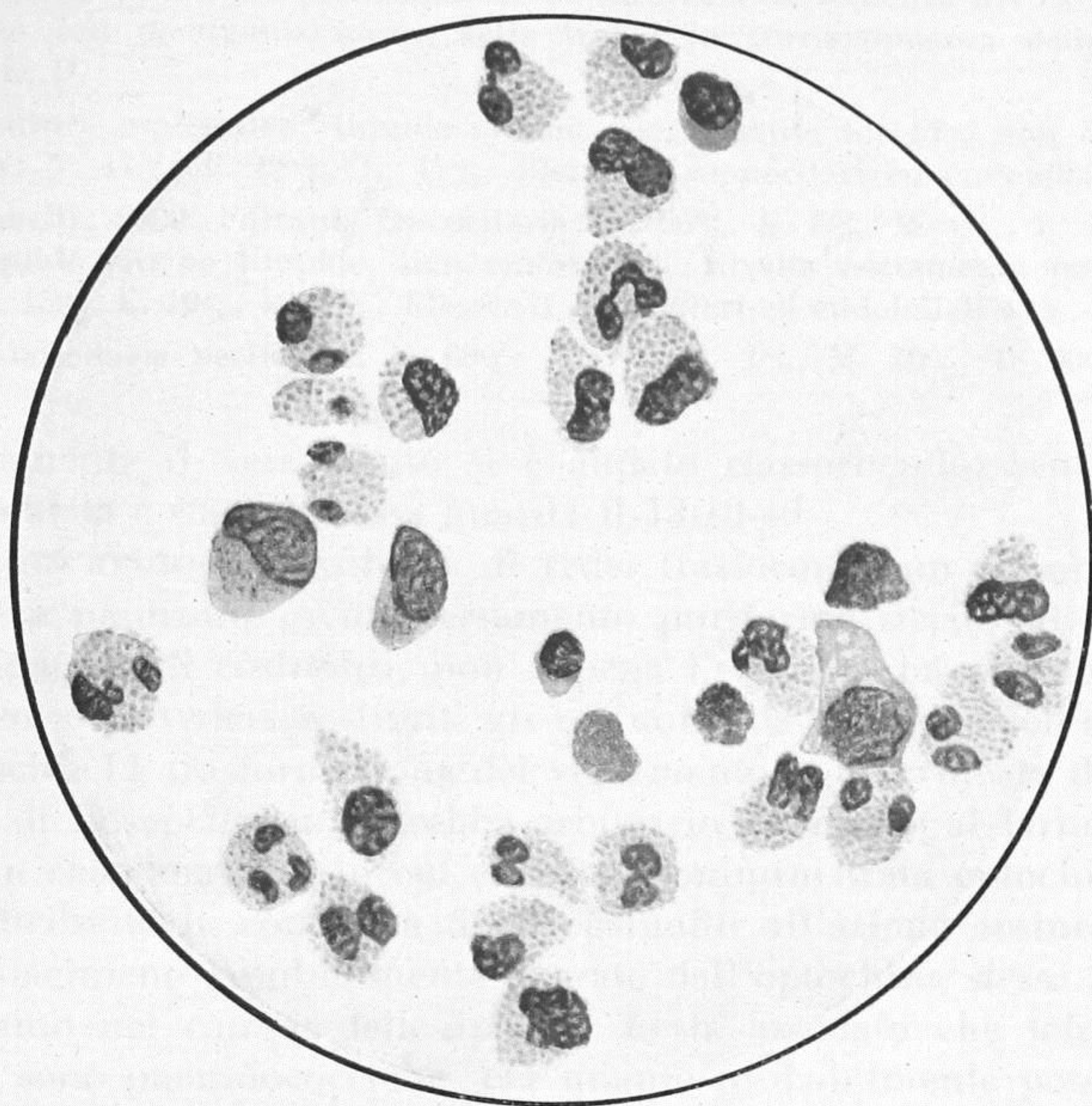



Fig. 1.

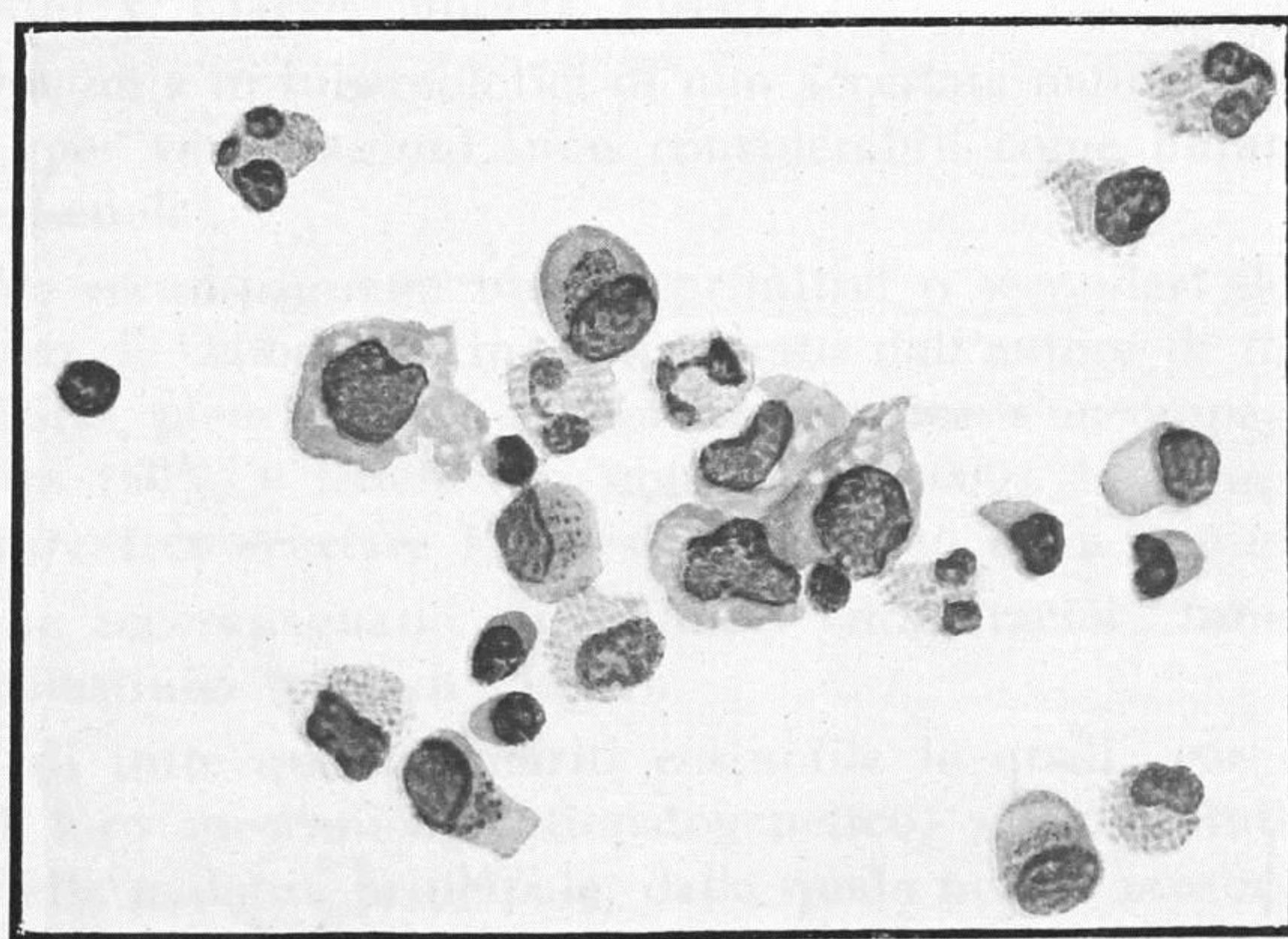
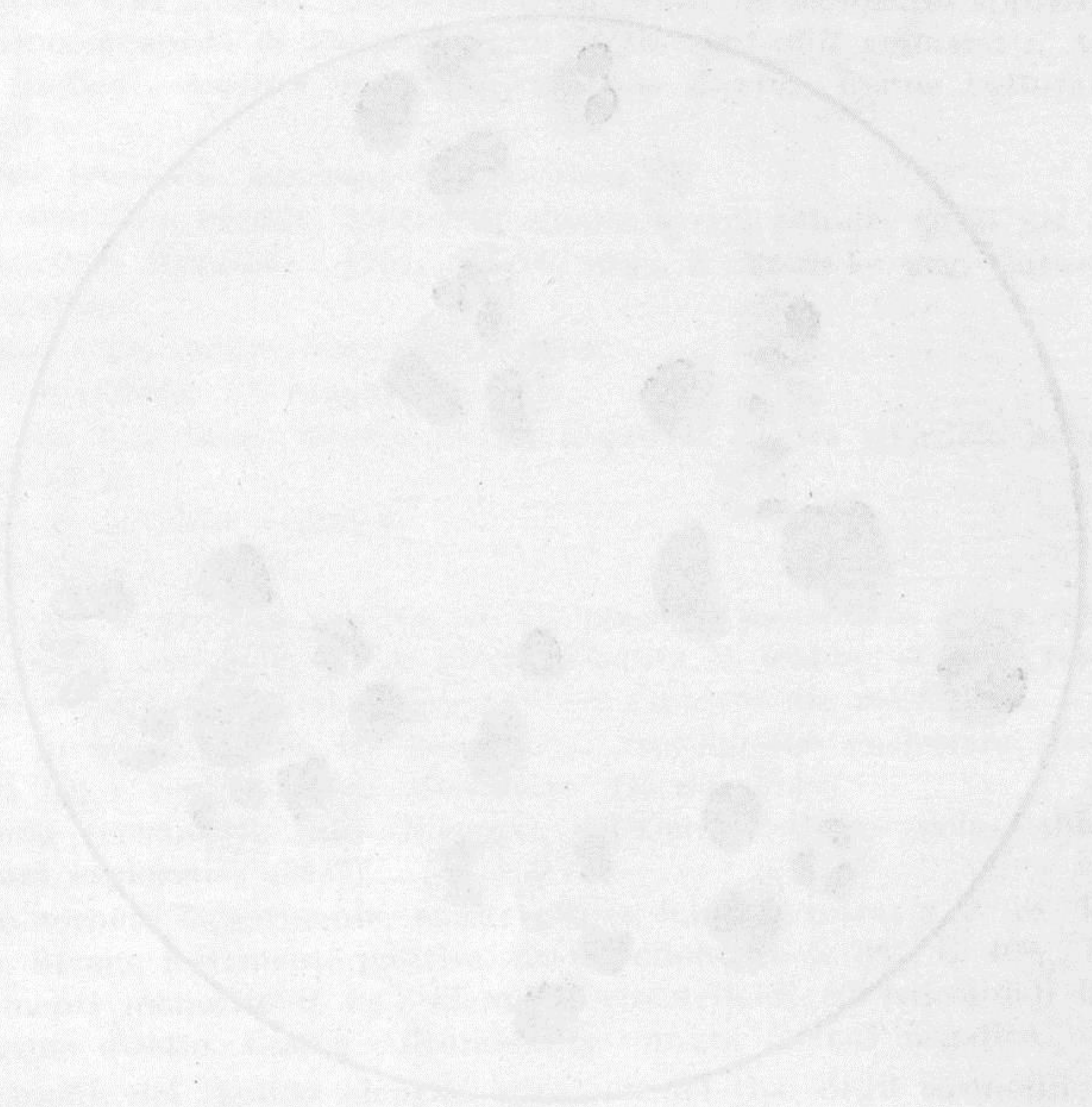



Fig. 2.

In questa epoca, essendo notevolmente diminuito il versamento, che decorreva in apiressia completa, facciamo eseguire un teleradiogramma toracico che ha dato questo risultato: opacamento della base polmonare S. in seguito a versamento nel cavo pleurico; lieve opacamento con disorganizzazione della trama in corrispondenza della base del campo polmonare D.

20/8/40. Puntura esplorativa: liquido citrino, leggermente torbido, non emorragico. Esame citologico: N. 11%, E. 68%, L. 11%. Elementi monocitari ed endoteliali 10%.

Globuli bianchi: 6000. Formula leucocitaria: N. 66%. E. 8%, M. 8%, L. 18 %.

31/8/40. Liquido citrino limpido, non emorragico. Rivalta nettamente positiva. Esame citologico: N. 15%, E. 10%, L. 30%. Elementi monocitari ed endoteliali 45%. (v. Fig. 2).

Formula leucocitaria periferica: N. 68%, E. 1%, B. 1%, M. 10%, L. 20%.

Successivamente il versamento si è andato riassorbendo, senza più riprodursi. La malata è stata dimessa guarita il 13-10-40.

Abbiamo qui avuto la possibilità di veder trasformare un versamento puriforme sterile a neutrofili in un versamento puriforme sterile ad eosinofili, di veder scomparire gli eosinofili, non appena l'essudato ha peduto il carattere emorragico, e di vedere sostituiti gli eosinofili da elementi dell'endotelio, e non da linfociti. La trasformazione del versamento si è verificata dopo somministrazione di tioseptale, ma sarebbe arbitrario attribuire al farmaco il fenomeno. In un caso analogo, in cui era stata somministrata optochina, Hans Schotter ha attribuito la comparsa degli eosinofili all'azione eosinotropa dei prodotti di disfacimeno eventualmente operato dall'optochina stessa sui pneumococchi. Siamo nel campo delle ipotesi. Resta assodato che tali pleuriti, asettiche, non sono pneumococciche, per quanto probabilmente possano essere determinate dalla tossina dello stesso germe.

7) P. E. descritte come complicanze di alcune malattie infettive, come infezioni eberthiane, brucellosi, grippe (Krayn), quasi costantemente con reperto culturale del liquido negativo.

8) P. E. di accertata natura tubercolare con reperto bacillare diretto o culturale, oppure con prova biologica o con esame anatomo-istologico (casi di Burnet, Babonneix, Clarke, Morelli, Pisani...).

9) P. E. in luetici e in tubercolotici di non accertata natura specifica; ma, ciò non ostante, per varie ragioni, non considerabili come puramente idiopatiche (Widal e scuola).

10) P. E. che accompagnano tumori primitivi o secondari della pleura. Da notare un caso di Omodei-Zorini considerato dall'autore di origine neoplastica a partenza pleurica. All'eosinofilia pleurica s'accompagnava forte eosinofilia ematica (60%) e leucocitosi notevole (20.000). L'assenza completa di forme immature fece scartare l'ipotesi di una leucemia eosinofila.

11) P. E. che accompagnano altri tumori endotoracici: tumori polmonari, tumori mediastinici (caso di Pisani).

Al di fuori di tutte queste pleuriti eosinofile le quali, per quanto del tutto ignote nel loro meccanismo etiopatogenetico, seguono tuttavia quasi sempre le sorti della malattia principale, dalla quale non si possono scindere, rimangono le pleuriti eosinofile primitive, per le quali non esiste alcun fattore noto. Citiamo due casi personali.

CASO IV. — Si tratta di un malato visto privatamente col prof. Pontano nel 1935.

A. Mario, di anni 44, da Roma, impiegato, coniugato. Nessun precedente familiare e personale degno di nota. Sposato con donna sana che ha avuto da lui un figlio, tuttora in buona salute, e nessun aborto. Da circa due settimane prima della mia visita, avvenuta ai primi di aprile, ha cominciato ad avvertire modico dolore respiratorio alla base dell'emitorace D., dispnea modica accentuantesi con gli sforzi. Non sensazione subbiettiva di febbre; controlli termometrici hanno messo in evidenza massimi serali fra 37°,1, 37°,2.

E. O. Soggetto brachitipico, pletorico. Notevole congestione del viso. Cianosi delle labbra. Lingua umida. Sottocutaneo abbondante. Linfoghiandole nulla. Polso frequente, ritmico, modicamente teso. Respiro frequente, superficiale. Apirettico.

Torace ampio a notevole sviluppo del diametro antero-posteriore. Base polmonare S. a quattro dita dall'angolo scapolare, espansibile. Ottusità di coscia su tutto l'emitorace D. fino alla spina della scapola con fremito abolito e soffio bronchiale da compressione. Ottusità paravertebrale a S. Suono impersonoro in sopraspinosa D.

Cuore. Punta al V spazio, due dita all'esterno dell'emiclaveare. Limite D. non delimitabile. Azione cardiaca frequente, ritmica. Modico rinforzo del II aortico.

Addome voluminoso per abbondante adipe. Fegato debordante due dita dall'arco, aumentato di consistenza. Milza non si palpa. S. N. nulla.

Puntura esplorativa base emitorace D., posteriormente: liquido uniformemente emorragico che, sedimentato, lascia una discreta coppa di globuli rossi e liquido soprastante citrino-limpido. P. S. 1018. Albumina 20 ‰. Rivalta fortemente positiva. Sedimento: fatta astrazione di numerosissimi globuli rossi, gli elementi nucleati appaiono costituiti nell'80% circa da eosinofili maturi, perfettamente regolari. Le altre cellule sono costituite in massima parte da elementi endoteliali e monocitari. Rari linfociti e rarissimi neutrofili. Assenza di germi all'esame diretto. Esame culturale negativo ripetutamente. Inoculazione in cavia: negativa.

Globuli bianchi nel sangue: cifra normale. Formula leucocitaria: valori normali.

Cutireazione alla tubercolina: positiva.

Sierodiagnosi per tifo paratifo, melitense: negativa.

Furono estratti circa due litri di liquido e sostituiti con aria. L'esame radiologico non mise in evidenza nulla di parenchimale.

Dopo una settimana circa fu necessaria altra toracentesi: furono estratti altri 1500 cc. di liquido, sempre emorragico, e con percentuale di eosinofili pressochè immutata.

Dopo un'altra settimana ancora nuova estrazione di 1500 cc. di liquido con gli stessi caratteri.

In tutto questo periodo il p. non ha avuto alcun disturbo, fatta eccezione di una dispnea relativamente modica, del tutto sproporzionata all'entità del versamento. Temperatura appena subfebbrile, con qualche massimo di 37°,2.

Dopo circa 40 giorni dall'inizio apparente della malattia, il liquido si riassorbì rapidamente e la base polmonare riacquistò la sua completa espansibilità. Un controllo radiologico eseguito in quell'epoca dimostrò non soltanto completo riassorbimento del liquido, ma anche assenza di qualsiasi esito della pleurite recente. Il p. è stato in seguito ripetutamente controllato sia clinicamente che radiologicamente: reperto toracico sempre negativo.

CASO V. — A. Antonio, di anni 50, spazzino, da Soriano del Cimino, coniugato. Nega lues. La moglie ha avuto 8 gravidanze, di cui una sola interrotta da aborto: figli sani. Nessun precedente familiare e personale degno di attenzione.

Dai primi del gennaio 1940 ha cominciato ad avvertire vaga dolenzìa all'emitorace S. e, successivamente, dolore puntorio accentuato dalla inspirazione. Non ha notato elevazioni termiche fino al 21 gennaio, allorchè ha notato brivido, calore e sudorazione durante la notte, mentre il dolore si acuiva. Gli fu riscontrato pleurite alla base S. e consigliate cure generali. Da allora il dolore è andato diminuendo (per quanto inducesse sempre il p. a preferire il decubito laterale D.), ma è insorta dispnea non molto intensa

accentuata però da sforzi anche modesti. Sembra vi siano state lievi elevazioni termiche serali non controllate, seguite da sudori notturni.

All'ingresso nel nostro padiglione (9-1-40): condizioni generali discrete. Herpes labialis in atto. Polso e respiro regolari. Apirettico.

Torace asimmetrico per modica sporgenza dell'emitorace S. ove si mettono in evidenza segni di versamento a linea superiore tipo Damoiseau che tocca la medietà della scapola sull'angolare. Scarsi sfregamenti sul limite superiore.

Cuore nei limiti. Toni netti. Sfregamenti pleuro-pericardici sul limite S. dell'aia cardiaca.

Organi ipocondriaci nei limiti. S. N. nulla.

Puntura esplorativa base emitorace S. (9 febbr. 1940): liquido citrino-limpido. P. S. 1,018. Albumina 35 ‰. Rivalta positiva. Il sedimento presenta modica quantità di emazie. Gli elementi nucleati sono rappresentati nel 60 % da eosinofili maturi, con 2-3 segmenti nucleati, con caratteri protoplasmatici normali; le altre cellule sono costituite in gran parte da linfociti, da scarsi neutrofili, da rare cellule endoteliali. Assenza di granulociti immaturi.

Esame culturale nei comuni terreni negativo.

Esame culturale in terreno di Petragnani: negativo.

S'inoculano due cavie con 5 cc. di liquido. Le cavie vengono sacrificate dopo circa 3 mesi e l'autopsia è negativa per ambedue.

Esame delle urine: nulla di notevole.

Azotemia 0,29 ‰; Glicemia; R. W. negativa; R. Meinicke negativa.

Cutireazione alla turbercolina: fortemente positiva.

Formula leucocitaria del sangue (15 febbr. 1940): N. 60 %, E. 6 %, B. 1 %, L. 19 %, M. 10%.

Nuova puntura esplorativa (17 febbr. 1940): l'esame del sedimento colorato dimostra che gli eosinofili costituiscono il 75 % degli elementi nucleati. Le altre cellule sono costituite da pochi neutrofili, discreto numero di linfociti e da parecchi elementi dell'endotelio. Non si notano cellule atipiche. Nuovo esame culturale nei comuni terreni negativo.

Intradermoreazione di Casoni: negativa, sia la precoce che la tardiva.

Sierodiagnosi di Wright: negativa.

Sierodiagnosi di Widal: negativa.

Esame radiologico del torace (12 febbr. 1940): pleurite basale S. a sede prevalentemente posteriore.

Durante tutta la degenza nella nostra corsia il malato è stato completamente apirettico, fatta eccezione di una fugace elevazione termica a 37°,8, durata poche ore. Il versamento si è mantenuto sempre in limiti modesti, tanto che, complessivamente, non abbiamo estratto più di 600 cc. di liquido. A versamento completamente riassorbito è stato dimesso il 16 marzo 1940. Il malato è stato seguito ambulatoriamente per vari mesi; il liquido non si è più riprodotto, e, unico segno della pregressa pleurite, è rimasta ipomobilità della base polmonare S.

Paragonando le note fondamentali riscontrate nei nostri due casi con quelle descritte dalla maggioranza degli autori (Harvier-Mallarmè, Duvoir-Pollet, Kreis-Greene, Dolfini, Burnet, Widal...) troviamo un complesso di caratteri pressochè costanti, sufficienti a delineare una forma clinica.

È preferita l'età media (dai 30 ai 50 anni); l'insorgenza è per lo più subdola con scarso dolore, scarsa tosse, dispnea relativamente modesta rispetto all'entità del versamento; il decorso è caratterizzato da lieve febbre o da apiressia completa e da riassorbimento del liquido per lo più non oltre 4-6 settimane; mancano precedenti familiari e personali e dati obiettivi a favore della tubercolosi o di altre malattie note che possono dare versamento pleurico; negativi sono gli esami culturali, sia in terreni comuni che in terreni elettivi per il

bacillo di Koch e così pure la prova biologica, carattere comune questo anche alle pleuriti eosinofile secondarie, tranne quelle, molto rare, di accertata natura tubercolare; frequente è l'eosinofilia sanguigna, ma tutt'altro che costante; la prognosi è sempre favorevole, sia per la vita che per la funzione respiratoria, in quanto nella più gran parte dei casi non rimangono esiti.

Noi riteniamo che questi caratteri siano sufficienti per tenere distinta nettamente dal punto di vista clinico la pleurite eosinofila primitiva dal gruppo eterogeneo delle pleuriti eosinofile secondarie. Sostenere qui la individualità di una forma clinica primitiva ha soprattutto un valore pratico, poichè ci permette di distinguere da un lato una pleurite eosinofila primitiva che preferisce l'età media della vita, ha un decorso e una prognosi assolutamente benigna e non lascia esiti che raramente e limitatamente, e dall'altro delle pleuriti eosinofile secondarie che insorgono in ogni età e decorrono nella maniera più svariata, mostrandosi, ora assolutamente benigne (come quelle pneumotoraciche) ed ora estremamente gravi (come quelle che accompagnano un neoplasma o un'affezione settica). Mentre la prima forma ha delle caratteristiche per suo conto, le altre hanno le caratteristiche della malattia fondamentale cui si accompagnano e di cui seguono la sorte.

Probabilmente tale distinzione ha minore importanza dal punto di vista strettamente scientifico, perchè in realtà, come subito esporremo, siamo completamente all'oscuro della etiopatogenesi della eosinofilia pleurica, sia nella forma primitiva che nelle forme secondarie. Ma nel campo delle scienze positive l'osservazione precede sempre la scoperta di principî generali, per cui potrebbe essere utile nel nostro caso tener distinta una forma morbosa soltanto per criteri nosografici, anche se finora manchino criteri scientifici sufficienti.

Comunque a nessuno può sfuggire una distinzione pratica che può condurci a valutazioni prognostiche e ad orientamenti terapeutici di grande valore.

* * *

Dopo aver passato in rassegna le varietà cliniche della P. E. ci occuperemo brevemente del problema istogenetico e di quello patogenetico della malattia stessa.

Dal punto di vista istogenetico, il quesito sull'origine locale o midollare degli eosinofili è tuttora insoluto. È noto che Ehrlich per primo differenziò dal cosidetto gruppo delle plasmazellen del connettivo di Waldeyer le cellule eosinofile, analoghe a quelle del sangue circolante, cellule descritte successivamente nel connettivo da Maximow e da tutti gli altri istopatologi. Se però la presenza di eosinofili nel connettivo è un dato di fatto universalmente riconosciuto — è ancora fortemente discusso se le cellule connettivali siano capaci di produrre eosinofili, o se questi provengono esclusivamente dal midollo attraverso il torrente circolatorio. È un problema di patologia generale che non riguarda soltanto la P. E., ma un'infinità di altri quadri morbosi (produzione locale di eosinofili nell'asma bronchiale, nell'esterno delle

cisti echinococciche, nella trichiniasi, nella elmintiasi, in molte dermatosi — come nella dermatite erpetiforme del Duhring, — in alcuni eczemi, in alcune forme di prurigo, ecc.

Preliminarmente possiamo dire che non è possibile alcuna conclusione definitiva, ma, ad ogni modo, allo stato attuale delle nostre conoscenze non si può escludere una genesi istiogena degli eosinofili mentre invece la si può con quasi certezza (e nemmeno qui l'accordo è universale!) nei riguardi dei neutrofili, che rimangono quindi le cellule nucleate più strettamente specifiche del midollo osseo.

Sostenitori autorevoli della genesi midollare sono soprattutto Ehrlich e Naegeli. A favore di questa origine, per quanto concerne la P. E. si cita il frequente parallelismo tra eosinofilia pleurica ed ematica, per quanto non esista una sicura documentazione di contemporaneo aumento della proliferazione eosinofila midollare.

Deve l'eosinofilia ematica in questi casi essere prodotta necessariamente dal midollo? Non potrebbero gli eosinofili penetrare in circolo da quel grande spazio linfatico che è la cavità pleurica, allorchè in questa vi sia abnorme produzione locale di tali cellule?

Ferrata non esclude una possibile genesi locale degli eosinofili, sostenuta specialmente da Chauffard, Hardy, Teichmüller, Dominici, Herzog.

A favore della teoria istiogena viene fra l'altro riferito il reperto nel connettivo di eosinofili polinucleati assieme ad eosinofili con nucleo unico, più o meno grande, a volte bilobato, colorato in maniera uniforme e intensa, sì da ricordare il tipo linfoide.

L'endotelio pleurico senza dubbio ha una stretta parentela istologica col connettivo: è ormai sicuro che elementi endoteliali proliferando possano dar luogo a cellule del connettivo. Non si può quindi escludere che un fattore qualsiasi, stimolando l'endotelio pleurico, possa generare elementi connettivali. Che elementi connettivali possano produrre cellule perfettamente eguali a quelle del sangue circolante, come linfociti, monociti, basofili non v'è dubbio; ma questo non è ancora dimostrato per gli eosinofili e tanto meno per i neutrofili. Ammessa questa possibilità per gli eosinofili, sarebbe facile comprendere l'origine di essi dalla pleura.

Bisogna ricordare che tutto questo è arbitrario, come arbitraria è l'opinione di quanti ritengono aver documentato la possibilità di origine di granulociti eosinofili da neutrofili (Menard, Kinskenski, Müller, Rieder) e perfino da basofili (Mosny e Saint-Girons). Altri sostengono anche l'origine da linfociti (Widal, Faure-Beaulieu) e da monociti (Besançon e De Jong, Babonneix). Pisani nell'eosinofilia pleurica distingue un tipo mielocitico, un tipo pseudolinfocitico, un tipo grande mononucleato e un tipo forma di passaggio, fra i vari eosinofili. Riferisce inoltre di aver trovato costante reperto di fagocitosi di elementi rossi da parte di grandi monucleati, di endoteli di sfaldamento e di forme di passaggio. In tal modo non soltanto egli si schiera a favore della teoria istiogena, ma anche fra quanti ritengono i granuli degli eosinofili derivati da fagocitosi di globuli rossi.

Nei 5 casi qui descritti non mi è stato possibile di osservare mai questo reperto di fagocitosi rossa, che tenderebbe a dare un valore patogenetico al carattere emorragico della pleurite eosinofila.

Fu Semmer il primo a sostenere che le granulazioni eosinofile fossero costituite da emoglobina — e la sua ipotesi fu accettata poi da Klein, Fuchs, e da Stschanstnyi — che provocava intensa eosinofilia ematica e peritoneale iniettando eritrociti di oca nel peritoneo di cavia. Tali esperimenti furono ripetuti da Weidenreich che è il principale sostenitore di questo concetto e che descrisse varie forme di passaggio da linfociti ad eosinofili. Ehrlich si schierò energicamente contro questa concezione e mise in evidenza la differenza fondamentale fra emoglobina e granulazioni eosinofile, colorando con eosina-glicerina preparati essiccati e lasciati a temperatura ambiente: con questo procedimento i globuli rossi, a differenza delle granulazioni eosinofile, non prendono affatto l'eosina. Pappenheim inoltre dimostrò presenza di cellule eosinofile in animali inferiori privi di eritrociti (molluschi, lombrici, amphioxus). Sternberg infine ripetè l'esperimento di Stchanstnyi e confermò l'eosinofilia nel sangue e nell'essudato peritoneale, ma contemporaneamente dimostrò nel midollo una proliferazione di mielociti eosinofili, riferendo così l'eosinofilia non a fagocitosi ematica, ma a stimolazione midollare.

Altri autori tuttavia ritengono che i granuli eosinofili possano derivare non da emoglobina proveniente da fagocitosi, ma da trasformazione dell'emoglobina stessa per metabolismo endogeno (Pouchet, Semmer e lo stesso Pappenheim).

Possiamo concludere che non esiste alcuna prova sulla possibilità dell'origine connettivale degli eosinofili e tanto meno sulla loro produzione per fagocitosi rossa, per quanto non possiamo escludere una genesi locale in speciali condizioni.

* * *

Rimasta impregiudicata la questione dell'origine midollare o locale della eosinofilia pleurica, passiamo in rassegna le varie ipotesi etiopatogenetiche.

Distinguiamo un fattore endogeno e dei fattori esogeni. Il fattore endogeno deve intendersi come costituzionale ereditario, ed in parte come complesso di agenti esterni capaci di modificare la reattività individuale. Probabilmente è proprio una particolare reattività individuale, uno speciale stato allergico, a determinare il terreno su cui un fattore esterno qualsiasi, conosciuto o ignorato, produce l'eosinofilia pleurica, sia attraverso una stimolazione dell'endotelio, sia attraverso una chemiotassi esercitata dalla pleura malata sugli eosinofili del midollo a loro volta eccitati a moltiplicarsi nel sito normale di formazione.

Sarebbe opportuno studiare sistematicamente tutti i casi di P. E. dal punto di vista allergico. In tre dei nosri casi abbiamo saggiato la reattività cutanea ad alcuni fra i più comuni testi.

Nel caso II abbiamo eseguito intradermoreazione con 0,30 cc. di soluzione fisiologica, di liquido pleurico della malata stessa, di siero di cavallo,

di liquido cistico umano. Non abbiamo ottenuto alcuna reazione nè con la soluzione fisiologica, nè col liquido pleurico, mentre col siero di cavallo e col liquido cistico si è avuta una intensa reazione precoce dopo mezz'ora, reazione consistente in aumento di volume del pomfo di iniezione che è apparso triplicato, e in formazione di ampio alone eritematoso attorno al pomfo. La reazione è stata fugace e dopo 24 ore non ne rimaneva traccia.

Una iniezione sottocutanea di 1 cc. di liquido cistico ha prodotto invece una forte infiltrazione edematosa dopo 24 ore, infiltrazione che è persistita vari giorni.

La formula leucocitaria con sangue prelevato dal derma in un tratto di cute libera da ogni trattamento dava: N. 50 %, E. 6 %, M. 12 %, L. 28 %. Con lo stesso metodo abbiamo eseguito la formula locale nell'alone eritematoso della reazione precoce al liquido cistico ed al siero di cavallo, ottenendo nel primo: N. 44 %, E. 10 %, L. 34 %, M. 14 %, istiociti 2 %, e nel secondo: N. 44 %, E. 8 %, L. 40 %, M. 4%, istiociti 4 %. Abbiamo quindi ottenuto un lieve aumento della percentuale degli eosinofili e una linfomonocitosi locale, durante le reazioni ai due liquidi.

Otto giorni dopo le intradermoreazioni abbiamo assistito alla comparsa in sede delle intradermoreazioni stesse con liquido cistico e con siero di cavallo e, attorno al punto d'innesto della sottocutaneo-reazione, di ampie chiazze di arrossamento fortemente pruriginose.

Dopo tre mesi abbiamo eseguito nuove intradermoreazioni con 0,30 cc. di siero di cavallo, di eparina, e di liquido cistico sulla superficie anteriore della coscia D. sottoposta a prolungata azione dei raggi solari e della coscia S. non irradiata. Col siero di cavallo si otteneva da ambo i lati un pomfo di iniezione di circa 8 mm. di diametro che dopo 15 minuti raggiungeva 15 mm. di diametro massimo nel lato non irradiato, e 30 mm. nel lato irradiato, e dopo 24 ore 160 mm. nel lato non irradiato e 110 in quello irradiato. Con l'eparina da ambo i lati il pomfo dopo 15 minuti si raddoppiava e regrediva dopo 24 ore, lasciando una modica infiltrazione papulosa superficiale attorno al punto iniettato. Col liquido cistico da un pomfo iniziale di 6 mm. si otteneva un raddoppiamento da ambo i lati dopo 15 minuti, e dopo 24 ore un pomfo di 80 mm. nel lato non irradiato e di 60 mm. nel lato irradiato.

Da quanto sopra risulta nella nostra p. una forte sensibilizzazione cutanea a due proteine (siero di cavallo e liquido cistico), debole ad un'altra (eparina). La reagibilità cutanea alle prime era talmente intensa da porre un serio imbarazzo sulla specificità o meno della rezione al liquido cistico.

Nel caso 3° intradermoreazione sia con eparina che con siero di cavallo e con liquido cistico, non hanno dato alcuna reazione nè precoce nè tardiva.

Nel caso 5° non abbiamo ottenuto con siero normale di cavallo nessuna reazione precoce e modica reazione tardiva; con eparina forte e fugace reazione precoce e modica tardiva; col liquido cistico nulla.

Naturalmente da questi pochi dati non abbiamo la pretesa di trarre conclusioni — ma l'aver trovato, su tre soggetti saggiati nella loro cute con poche sostanze proteiche a portata di mano, in uno reattività fortemente esaltata e in un altro solo modesta, ci invita ad eseguire sistematicamente in ulteriori

casi prove cutanee con quantità maggiore di testi — studiando contemporaneamente la formula leucocitaria intradermica in corrispondenza del tratto di cute sottoposta a trattamento.

Il concetto che la reazione ad eosinofili della pleura fosse espressione di una particolare reattività individuale, e che quindi un altro stimolo qualsiasi applicato in altro punto dell'organismo potesse determinare una risposta da parte degli eosinofili a preferenza che da altre cellule, ci ha spinti a provocare nella malata del caso n. 3 un cosidetto ascesso da fissazione, iniettando nel sottocutaneo della coscia S. mezzo cc. di olio essenziale di trementina.

Dopo sei giorni sulla zona infiltrata così prodotta è comparsa fluttuazione, per cui abbiamo eseguito puntura esplorativa. Si è estratto un liquido purisimile, filante, microscopicamente costituito da elementi cellulari frammentati e necrotici, da detriti vari e da pochi elementi cellulari riconoscibili, rappresentati da neutrofili e da elementi monocitari. Assenza di eosinofili. Assenza di germi all'esame diretto. Esami culturali nei comuni terreni, ripetuti tre volte, sono stati costantemente negativi.

La cavità si è rapidamente chiusa dopo pochi lavaggi con soluzione fisiologica sterile.

L'ipotesi di una tendenza generale dell'organismo a reagire con eosinofili non ha trovato conferma nel nostro caso — per quanto l'esperimento meriterebbe di essere ripetuto, specialmente con provocazione di veri ascessi, anzichè di pseudo-ascessi da trementina.

Che esista però nei malati di P. E. un fattore endogeno è convalidato indiscutibilmente dal dato di fatto che i medesimi svariati agenti che dànno in essi un essudato ad eosinofili, producono nella grande maggioranza degli altri casi essudati a neutrofili, a linfociti, a mononucleati.

Questa constatazione naturalmente è possibile soltanto nelle P. E. secondarie a fattore noto — tanto è vero che gli autori i quali hanno tentato ipotesi etiopatogenetiche non hanno fatto sostanzialmente altro che passare in rassegna,, o anche riprodurre sperimentalmente quelle condizioni che certamente intervengono, ma non sono tutto nel determinismo di queste pleuriti secondarie. Così, data l'ossevazione frequente di versamenti emorragici (traumatici, da disturbi di circolo polmonare, ecc...) la proliferazione eosinofila è stata attribuita a stimolazioni da prodotti di decomposizione dei globuli rossi sugli elementi connettivali della pleura che assumerebbero valore emoistioblastico nel senso di Ferrata (Sabrazès).

Tale ipotesi è stata amplificata e si è attribuita tale azione a prodotti di scomposizione proteica in genere (proteine di origine neoplastica, batterica, ecc...) — facendo rientrare nelle sue possibilità quasi tutte le altre varietà cliniche di P. E. Questi prodotti tossici costituirebbero quindi nella maggioranza dei casi l'agente esterno, che può anche essere un prodotto batterico, per quanto non ancora sicuramente identificato data la negatività delle indagini batteriologiche.

Per quanto riguarda le P. E. pneumotoraciche interviene un fattore nuovo, il gas introdotto dall'esterno. E' necessario in questi casi identificare semplicisticamente nel gas introdotto il fattore esterno? O non piuttosto nei

prodotti tossici del germe che ha causato la malattia, per cui si è istituito il pneumotorace che fra l'altro porebbe favorire una disseminazione dei prodotti stessi? O anche in eventuali proteine derivate dallo squilibrio chimico-fisico, certamente provocato dall'introduzione di un corpo estraneo nel cavo pleurico?

Tutte domande che probabilmente rimarranno senza risposta.

E' da ritenere tuttavia come dato di fatto sicuro la ipertossicità del liquido pleurico ad eosinofili, già ammessa da Widal e dimostrata da Burnet e da altri mediante inoculazioni nelle cavie.

Tentativi di riprodurre sperimentalmente pleuriti eosinofile facendo agire negli animali i vari fattori constatati nelle forme secondarie, sono sempre falliti.

Basti ricordare quelli di Vaucher - Kabaker - Zenguinoff, mediante introduzione di aria nella pleura di cani perfettamente sani e successiva introduzione di lipiodol nel cavo pleurico stesso, e quelli di Curzio Aniello mediante istituzione di pneumotorace sia in animali normali, sia in animali precedentemente sensibilizzati con siero di cavallo, e infine i vari tentativi mediante introduzione di sangue nel cavo pleurico, con o senza precedente immissione di aria.

E' quindi necessario concludere che l'agente esterno, per lo meno nelle P. E. secondarie, non è tutto e che è indispensabile tenere presente un fattore endogeno, costituzionale od acquisito.

Per le P. E. primitive siamo in un campo ancora più oscuro, e non è escluso che molte di queste, oggi apparentemente primitive, possano in seguito essere dimostrate come secondarie. E' qui che sopratutto bisogna convergere le indagini batteriologiche e lo studio del fattore allergico, sperando che sorgano nuovi criteri atti a chiarire l'arduo problema etiopatogenetico.

RIASSUNTO

Vengono passate in rassegna le varietà cliniche di P. E. note dalla letteratura e intercalata l'esposizione di cinque casi personali.

Si distingue una P. E. primitiva e delle P. E. secondarie.

Si discute l'origine midollare o istiogena degli eosinofili e si espongono le varie ipotesi etiopatogenetiche, concludendo a favore di un terreno endogeno su cui intervengano fattori esterni svariati.

BIBLIOGRAFIA

ACHARD e RAMOND. *Éos. pleur. Bull. et Mèm. Hôp.*, Paris, 1906.

AUCHÈ et CARRIÈRE. *Note Histolog. sur les épanch. pleur. hémorr.* Congrès. franç. de Nancy, 1896.

BURNET. *L'éos. pleur.* Thèse, Paris, 1901.

CLARHE. *The etiology of eos. pleural effusion.* Journ. of the Am. Med. Ass., 1922, p. 1591.

CURZIO A. *Ric. sper. sulla patol. della eos. pleur.* Rass. ter. e pat. Clin., 1929.

DARIER. *Dermatologie.* Paris, Masson, 1928.

DOLFINI. *Giorn. Med. Alto Adige*, gennaio 1936.

DUMAREST, PARODI, LELONG. *Sur la pathog. des épanchem. pleur. da Pnx. artiph.* Ann. de Méd., 1920.
DUVOIR, POLLET, etc. *Caso di pleur. eos. Teoria di una emorragia pleurica come causa.* Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp., Paris, 1935.
FAURE, BEAULIEU. *Rapporti tra eos. locale e del sangue.* Progrès. Méd., 1938.
FERRATA. *Emopatie,* 1935.
HARVIER, MALLARMÉ. *Éos. pleur. et générale dans un cas de pléurésie à éos.* Paris Med., 1937, II.
KABAKER. *Pleur. éos. in Pnx. artiph.* Strasbourg Méd., luglio, 1935.
KRAYN. *Sopra un essud. eos. emorr. in una grippe.* Münchener Medizinische Wochenscrift, 1921, p. 814.
LEFÈVRE, ROSSIGNOL. *Natura dei vers. eos. complic. il Pnx.* Am. Rev. Tbc., n. 36, ott. 1937.
MOHR, STAHELIN. Med. Interna, vol. II. Parte I, 1923.
MORELLI. Giorn. Med. Milit., 1935.
OMODEI, ZORINI. *Esiste una Leucemia eosinofila?* Haematologica, 1932.
PAVEL, BRANCOVICI. *Le Sang,* 1928.
PASCHEFF. *Sur l'orig. histogenetique de l'eos. locale.* Presse Méd., nov. 1911.
PETZETAKIS. *De l'evol. du type leuc. vers une éos. pleur. dans les épanch. purif. asept. de la plèvre.* C. R. Sc. Biol., 1915, p. 3501.
PETZETAKIS. Paris Méd., 1926, p. 42.
PISANI. *Haematologica,* 1921.
SCHOTTER. *Eos. locale di alto grado in un essud. pl. post-pneum. trattato con optochina.* Münchener Medizinische Wochenschrift, 1922.
TAKEDA, SIMPO. *Pleurite allergica.* Tr. Soc. Pat. Jap., 1935.
VAUCHER, KABAKER, ZENGUINOFF. *Consid. sur l'éos. pl. au cours du pnx. artiph.* Arch. méd. chir. appar. respir., 1935.
WIDAL, RAVAUT. *Congrès. internat. de Méd. 1900.* Sect. Path. Int., giugno 1900.
ZOLEZZI. *Pleurite eos. Studio patogenetico.* Cl. Med. Ital., nov. 1936.

III.

Ospedale Civile di Venezia - Divisione Medica Prima
Diretta dal Primario Prof. Angelo Spanio

Mielosi eritroleucemica subacuta accompagnata ad albumosuria di Bence Jones o morbo di Kalher Bozzolo a quadro ematologico di mielosi eritroleucemica eritropenica?

per il Dott. Zanotto Giovanni, aiuto.

Nella letteratura sono ormai fin troppo numerosi i casi descritti di mielomatosi multipla delle ossa con albumosuria di Bence-Jones: non meno di mezzo migliaio di osservazioni hanno, ormai, consacrato a dignità di sindrome ben definita quel complesso clinico studiato da Kalher nel 1889 e da Bozzolo nel 1893.

Ma non sempre il quadro compare completo come nella classica descrizione dei due primi AA. intanto è noto che non è di assoluta eccezione la comparsa della albumosuria di B. J. anche al di fuori di ogni lesione mielomatosa. Ciò si avvera in special modo per certe leucemie croniche: la letteratura ci offre infatti un caso di leucemia linfatica cronica descritta da Asknaszy; tre casi descritti da De Castello, un altro di Frohmann, mentre nei quattro casi studiati da Boggs e Guthrie uno solo era di leucemia linfatica e gli altri tre di leucemia mieloide.

A questi aggiungerei il caso di Tremonti della Scuola di Spanio, di particolare interesse: si trattava di un bambino di appena venti mesi il quale presentava un quadro clinico veramente imbarazzante contrassegnato da quotidiane elevazioni febbrili, leggero turgore dei tessuti periorbitali, in cui l'albumosuria di B. J. era evidente. Per il decorso clinico (il piccolo A. passò a guarigione completa mentre anche l'albumosuria venne a cessare) oltre che per le indagini di laboratorio, venne facile escludere il mieloma multiplo e le varie forme leucemiche ed aleucemiche, mentre si dovè ammettere un'ipofunzione renale transitoria verisimilmente collegata ad una forma infettiva subacuta.

Più rara ancora la presenza di questa proteinuria in casi di tumori metastatici del midollo osseo: tre casi solo appaiono veramente probativi nella letteratura; altre volte non venne forse presa in sufficente considerazione la possibile coesistenza di tumori maligni e di veri mielomi: tale possibilità è dimostrata con chiarezza, fra le altre, dalla descrizione di Kummerle e Schumm.

Istruttivo a questo proposito il caso di Micheli in cui la albumosuria di B. J. comparve durante il decorso d'un linfosarcoma del colon, mentre il midollo osseo si era mantenuto del tutto indifferente.

Reciprocamente, la mielomatosi multipla può non accompagnarsi ad albumosuria ed è tipico sotto questo riguardo un caso descritto da Spanio A. in cui, a reperto urinario negativo, la diagnosi — posta unicamente sui dati clinici — ebbe la piena conferma dall'esame radiologico.

Dallo studio della bibliografia fin qui pubblicata appare che la albumosuria di B. J. manca in circa un quinto dei casi: Dalla Volta distingue due forme della mielomatosi multipla, di esse una sarebbe contraddistinta da uno spiccato aumento delle proteine del siero di sangue e decorrerebbe senza elementi abnormi nell'urina, nella seconda sarebbe invece costante o almeno frequentissimo il basso valore delle proteine del siero ed in ogni modo mai si sarebbe dato di osservare una iperproteinemia: quest'ultima dovrebbe essere la eventualità più frequente. Tale diverso comportamento delle proteine del siero troverebbe la sua più verisimile spiegazione in questo fatto: sappiamo intanto (dopo che Micheli, Cipriani, Robecchi utilizzarono nelle loro ricerche il metodo anafilattico e della deviazione del complemento) come la proteina di B. J. contenga due antigeni differenti di cui uno dotato di proprietà biologiche identiche a quelle del siero normale, l'altro dotato di caratteristiche proprie: mentre il primo si trova in minima quantità, il secondo costituisce pressochè tutta l'albumina di B. J.: praticamente dunque l'albumosuria di B. J. presenta una propria fisionomia chimico-fisico-biologica che la contraddistingue dalle comuni proteine del siero. E precisamente questa diversità che spiega come l'organismo tenda a sbarazzarsi di tale proteina eterogenea nei confronti del suo siero sanguigno: e ciò — sempre secondo Micheli — anche senza che sia obbligatoria una lesione renale.

Su quest'ultimo punto l'accordo tra gli AA. che si occuparono dell'argomento è tutt'altro che raggiunto: certuni (Decastello, Tremonti) sono del parere che non può esservi comparsa della caratteristica albumosuria senza deficenze della funzione renale e sollevano l'ancora insoluta questione se tale deficente funzione sia precedente all'albumosuria oppure consecutiva allo stimolo abnorme che viene esercitato dalla proteina stessa sul filtro renale (1).

---

(1) Analogia con le ricerche sperimentali di Lust che è riuscito a dimostrare la comparsa di ovalbumina nell'urina di lattanti dopo somministrazione di tale sostanza per os: comparsa che non poteva essere altrimenti spiegata che ammettendo un insulto chimico sul filtro renale, oppure — ma solo per le dosi elevate — considerando che la soglia di tolleranza renale venga superata.

Walgren su 66 casi che potè controllare al tavolo anatomico, avrebbe osservato che in almeno 56 le lesioni del parenchima renale erano nettamente apprezzabili.

E quali le cause prima della formazione nel siero di sangue del corpo di B. J.?

Assodato intanto dai dati sperimentali di Magnus-Levy, Grutterink, Abderhalden e Rostoski, Hopkins e Savay che per corpo di B. J. dobbiamo intendere una vera e propria proteina o almeno un complesso molecolare vicinissimo per caratteristiche fisiche, chimiche e biologiche alla sieroalbumina e sieroglobulina del sangue, dobbiamo oggi ammettere come assai verisimile, con Micheli e Dalla Volta che, a seguito di processi morbosi vari — ma specialmente per l'influsso indotto dal midollo osseo durante determinate sue condizioni patologiche — si produca una anomalia del ricambio endogeno delle proteine che consisterebbe in una alterata sintesi delle sieroalbumine del sangue, anche senza invocare una specifica funzione in tale senso della cellula mielomatosa (Magnus-Levy); altri AA. spiegano l'origine dell'albumose di B. J. con la distruzione, in seno a focolai neoplastici, di proteine, col loro sgretolamento, con l'eliminazione infine di uno dei loro prodotti di scissione che sarebbe precisamente il metapepton o albumose di B. J.

Senza addentrarci più oltre in tali questioni che sono in gran parte ancora ben lontane dall'essere completamente risolte, passiamo alla esposizione di un caso che se per certi riguardi è identificabile con la sindrome di Kalher-Bozzolo, per certi altri, e specialmente per il quadro ematologico, s'avvicina fino a confondersi con la mielosi eritroleucemica di Di Guglielmo.

C. Filomena d'anni 44 entra nel nostro Reparto il 6 giugno 1940 (n. d. Boll. 5381).

È sposata a uomo apparentemente sano da cui ebbe tre figli tuttora in perfetta salute. Nulla nell'anamnesi remota fisiologica e patologica, tranne una malaria sofferta una diecina di anni prima.

La malattia attuale era iniziata da un paio di mesi: un profondo malessere, una facile stanchezza al minimo sforzo, la più assoluta inappetenza era quanto avvertiva l'Ammalata gli inizi. Fattasi visitare da un Sanitario, venne trattata come una oligoemica esaurita: ma a nulla approdarono le cure istituite, s'aggiunse invece un'astenia più profonda che mai, un'insistente cefalea occipitale, la più assoluta nausea pel cibo, da ultimo dolori gastrici e vomito. Fu allora che per la prima volta si praticò l'esame dell'urina: ed immediatamente il curante inviò la P. con diagnosi di nefrosi.

L'Ammalata era di costituzione longilinea, assai gracile, evidentemente in condizioni di nutrizione scadenti e scadute. Pallida la cute ed arida, inelastica; muscolatura esile, ipotonica. La psiche e il sensorio piuttosto torpidi. Condizioni generali assai gravi. Temperatura 37.

Apparato digerente: dentatura parzialmente assente, lingua arrostita, fauci arrossate in modo uniforme. Addome meteorico, teso, indolente su tutti i quadranti.

Fegato: debordante circa tre dita dall'arcata costale, liscio indolente, di consistenza aumentata; margine superiore in corrispondenza della V costa sull'ascellare anteriore.

Milza: il margine sup. d'ottusità è in corrispondenza della VI costa, mentre il polo inferiore è apprezzabile circa due dita trasverse sotto l'arco: la consistenza ne è apprezzabilmente superiore alla norma: affatto indolente.

Apparato respiratorio: nulla di notevole.

Apparato circolatorio: discreta tachicardia, qualche extrasistole. Cuore piccolo, medializzato, toni puri validi su tutti i focolai. Pressione arteriosa (Riva-Rocci): 140/75.

Sistema nervoso: indenne.

Sistema scheletrico: la pressione esercitata sulle ossa del bacino e più ancora su quelle del torace suscita un violento dolore in punti circoscritti.

Esami di Laboratorio all'ingresso·

Esame dell'urina: colore normale; quantità media nelle 24 ore 1400-1700. Sostanze riducenti assenti. Albumina: Utilizzando l'albuminometro di Esbach ricaviamo la cifra di 20 ‰.

Esame del sedimento: notevole quanità di cilindri per la massima parte granulosi, moltissime cellule di sfaldamento del rene e del bacinetto (urine cateterizzate).

Assenza di altri componenti abnormi.

Esame del sangue: Hb. 44 (Hellige); eritrociti 2.233.000; leucociti 20.100; V. gl. 0,88; Piastrine 280.000.

Negli strisci, allestiti con la solita colorazione di May Grünwald-Giemsa riscontriamo: una spiccata poichilolitosi e anisocitosi; alcuni megalociti ortocromatici; un proeritroblasto basofilo; 20 eritoblasti piccoli basofili. alcuni dei quali in mitosi; un nucleo libero: tutto nel corso della conta di 300 leucociti. Assenza di megaloblasti rosei.

A carico della serie bianca:

P. Neutrofili 39 % (di essi molti sono a nucleo semplice, o metamielocitico e citoplasma agranulare); mieloblasti 9 %; emocitoblasti 2 %; P. Eosinofili 7,33 % (con nuclei polimorfi come neutrofili); P. basofili 0,66%; linfociti 33,33%; forme di passaggio 4,33%; monociti giganti 0,33% (emoistioblasti?); cellule di Türk 0,33%; cellule di Rieder 1,00%; cellule plasmocitoidi 2,66% (corrispondenti alle Plasmazellen di Ferrata, ma potrebbero anche ascriversi al gruppo degli eritroblasti).

In definitiva era ben chiaro un grave perturbamento dell'emopoiesi specie a carico della serie rossa, (che avrebbe potuto far pensare a una sindrome perniciosiforme, data anche la discreta anemia, ove si fossero riscontrati i tipici megaloblasti) e a carico della serie bianca.

Nei giorni immediatamente successivi all'ingresso della nostra Paziente, controllando l'urina, si potè constatare che ponendo la provetta alla fiamma si aveva uno spiccato intorbidimento dell'urina contenuta, intorbidamento che poi svaniva quanto più ci si avvicinava alla temperatura di ebollizione: tolta la provetta all'azione del calore, il precipitato si riformava.

Altre indagini di laboratorio:

Cutireazione negativa.

Wassermann negativa.

Nel siero: NaCl 612% mgr.; Ac. urico mgr. 4,5%; sostanze proteiche (metodo refrattometrico) mgr. 5,25 %; glicemia 1,15 %.

Urine: il precipitato abbondantissimo che si era notato all'ingresso si mantenne sempre nei giorni successivi entro cifre oscillanti tra il 7,50 e il 20 ‰ all'albuminometro di Esbach.

Si osservò che il precipitato si formava anche per l'azione di acidi forti a freddo e che anche dopo simile trattamento esso si scioglieva sopra i 50°.

Prove della funzione renale: dato il grave stato della P., non è possibile eseguire nel modo classico le prove di diluizione e di concentrazione: quest'ultima sembra ad ogni modo dare una curva deficentissima, solo nella IV porzione bioraria raggiungendosi un Ps. di 1017 con una quantità d'urina di cc. 45 (assenza di edemi); la prova di carico denunciava che neppure dopo cinque ore si aveva la totale eliminazione del liquido ingerito: il minimo valore del Ps. fu, nella VI porzione semioraria, 1008.

L'azotemia si mantenne durante la prima settimana di degenza fra 0,470 e 0,572; poi crebbe rapidamente raggiungendo, due giorni prima della morte, l'1,87 per mille.

La cloruria era all'inizio 4,40 poi 6,40 per mille.

Reazione Xantoproteica: 98 (due giorni prima dell'obitus).

Nel sedimento per tutta la durata della malattia grande abbondanza di cilindri jalini, granulosi, da ultimo anche epiteliali e grassosi solo di rado emazie.

La radiografia dello scheletro del torace (che alla pressione si mostrava squisitamente doloroso in un punto ben circoscritto) non denunciava lesioni di sorta che potessero confortare il nostro grave e fondato sospetto diagnostico. A carico del polmone

disegno fortemente spugnoso in tutto l'emitorace D., dato da nodi disseminati a contorni un po' sfumati (16 giugno). Disgraziatamente il rapido precipitare dello stato generale ci impedì di sottoporre all'osservazione del Radiologo altri punti dello scheletro.

Dal lato emocromocitometrico non osservammo altre modificazioni degne di nota dopo il primo esame tranne una ingravescente anemia che conservò ed accentuò la sua impronta perniciosiforme.

Puntura sternale: presenza di normoblasti ed eritroblasti basofili; molti monocitoidi indifferenziati; rari mielociti eosinofili; assoluta assenza di granulociti.

Il decorso della malattia fu rapido e progressivamente di giorno in giorno più grave. Il dimagramento già accentuatissimo all'ingresso, divenne impressionante; un'astenia invincibile, che divenne da ultimo vero e proprio sopore, s'impadronì della malata; anoressia, vomito, algie diffuse, alternative di eccitazione e di depressione intensa, subdelirio, ridussero l'Ammalata in condizioni veramente pietose.

Negli ultimi giorni lo stato divenne altamente tossico, oliguria poi vera anuria con cui si concluse infine il penosissimo quadro morboso.

La temperatura raramente aveva fatto la sua comparsa; solo nei due ultimi giorni del morbo essa fu costante e la morte dell'inferma avvenne con discreta ipertermia (38,8).

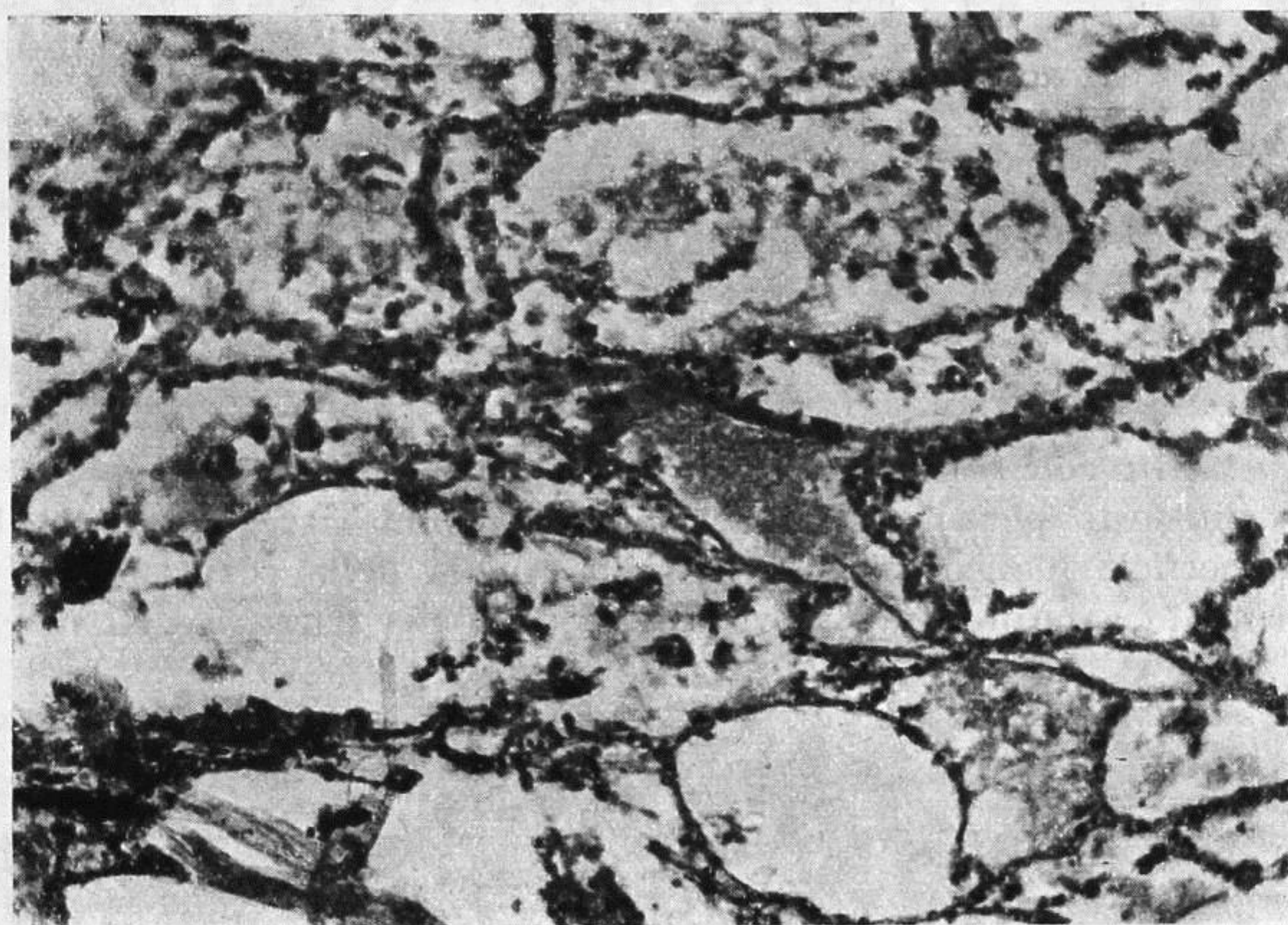



Fig. 1.

Trascriviamo nelle sue cose essenziali il verbale di autopsia (23 giugno) (Settore Prof. Fabris):

« Soggetto di costituzione gracile, regolare in istato di notevole denutrizione. Le grosse stazioni linfoghiandolari superficiali non sono ingrossate.

Addome piano; grasso parietale abbastanza sviluppato di color giallo carico; peritoneo asciutto, completamente lucido e libero. Il fegato deborda due dita dall'arco costale, mentre la milza sporge col solo suo polo acuminato. Diaframma libero fra il IV spazio a D. e la V costa a S.

Aja cardiaca d'ampiezza normale. Polmoni bene espansi con pleure asciutte e completamente libere. Poco liquido incolore nel pericardio.

Cuore (229) Piccolo libero. Il VS. ne costituisce la punta; aorta piccola, perfettamente sana l'intima. Apparato valvolare e miocardio indenni.

Polmoni (1050) distesi e validamente irrigiditi in espansione causa un edema indurativo che si spreme a stento. La consistenza, specie del lobo sup. D e l'area di taglio asciutta granulosa, danno l'impressione di una epatizzazione, ma il parenchima è perfettamente aereato. Le linfoghiandole ilari sono del tutto indifferenti.

Milza (325) ingrandita ma modestamente (cm. 16, per 8, per 5); capsula sottile un po' raggrinzata. Polpa perfettamente carnosa cioè rosea asciutta liscia sul taglio con fine reticolo stromatico. Omogenea l'area di taglio. Ilo con linfoghiandole indifferenti.

Fegato (2060). Assai voluminoso, pollidissimo, liscio e duro con l'aspetto della infiltrazione adiposa; l'area di taglio pastosa come pasticcio di fegato d'oca. Lobulatura mal distinta; area di taglio del tutto omogenea. Cistifallea grande con bile fluida e scura e un unico, voluminoso calcolo di colesterina raggiata.

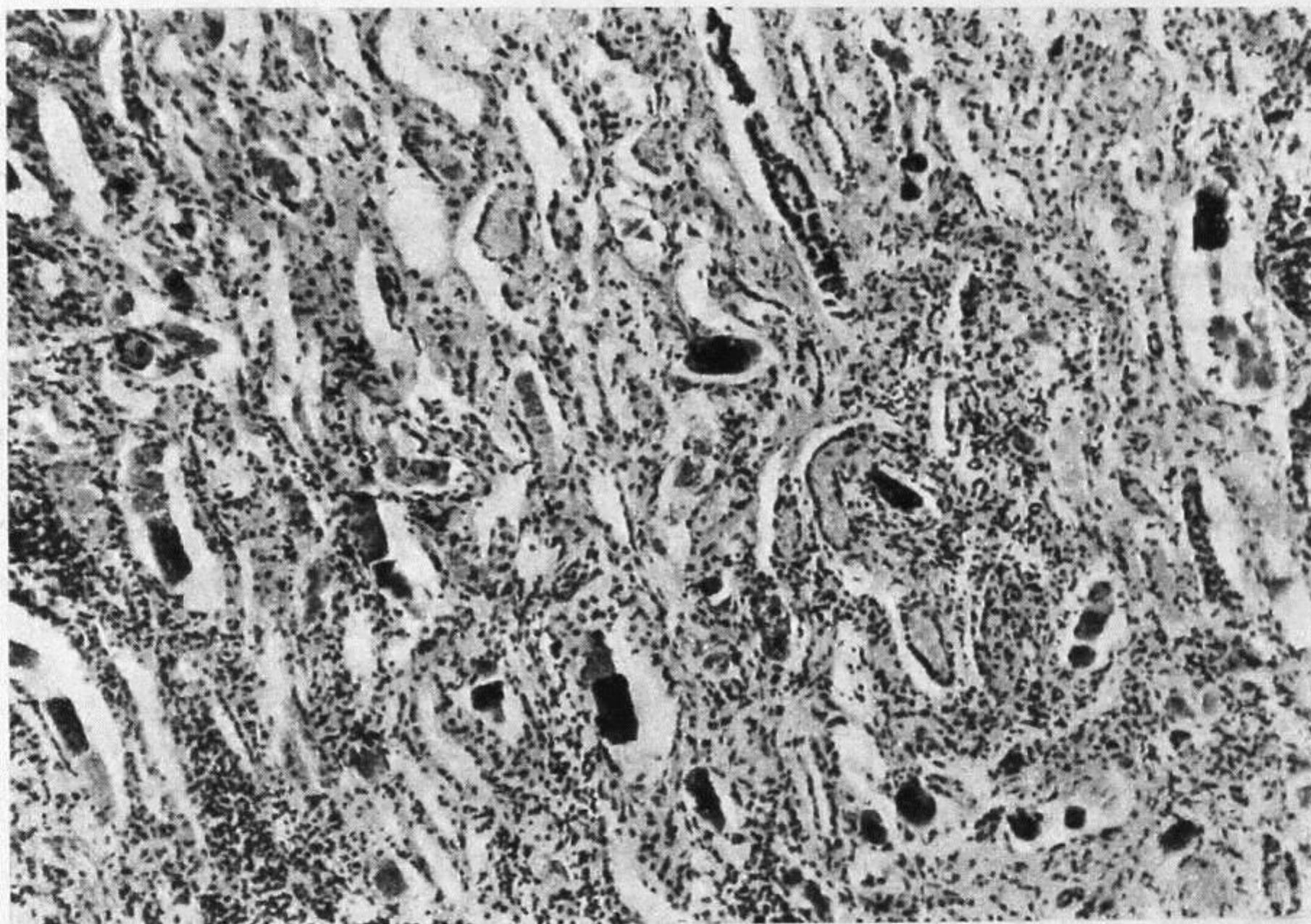



Fig. 2.

Capsule Surrenali con midollare molto bruna e fluidificata.

Reni (230) piuttosto piccoli e deformati da retrazione irregolarmente lobulare; scapsulabili, con superficie bianco lattea identica a quella della corteccia sull'area di taglio che è irregolarmente a punteggiature vermiglie di tipo emorragico. Il disegno è perduto

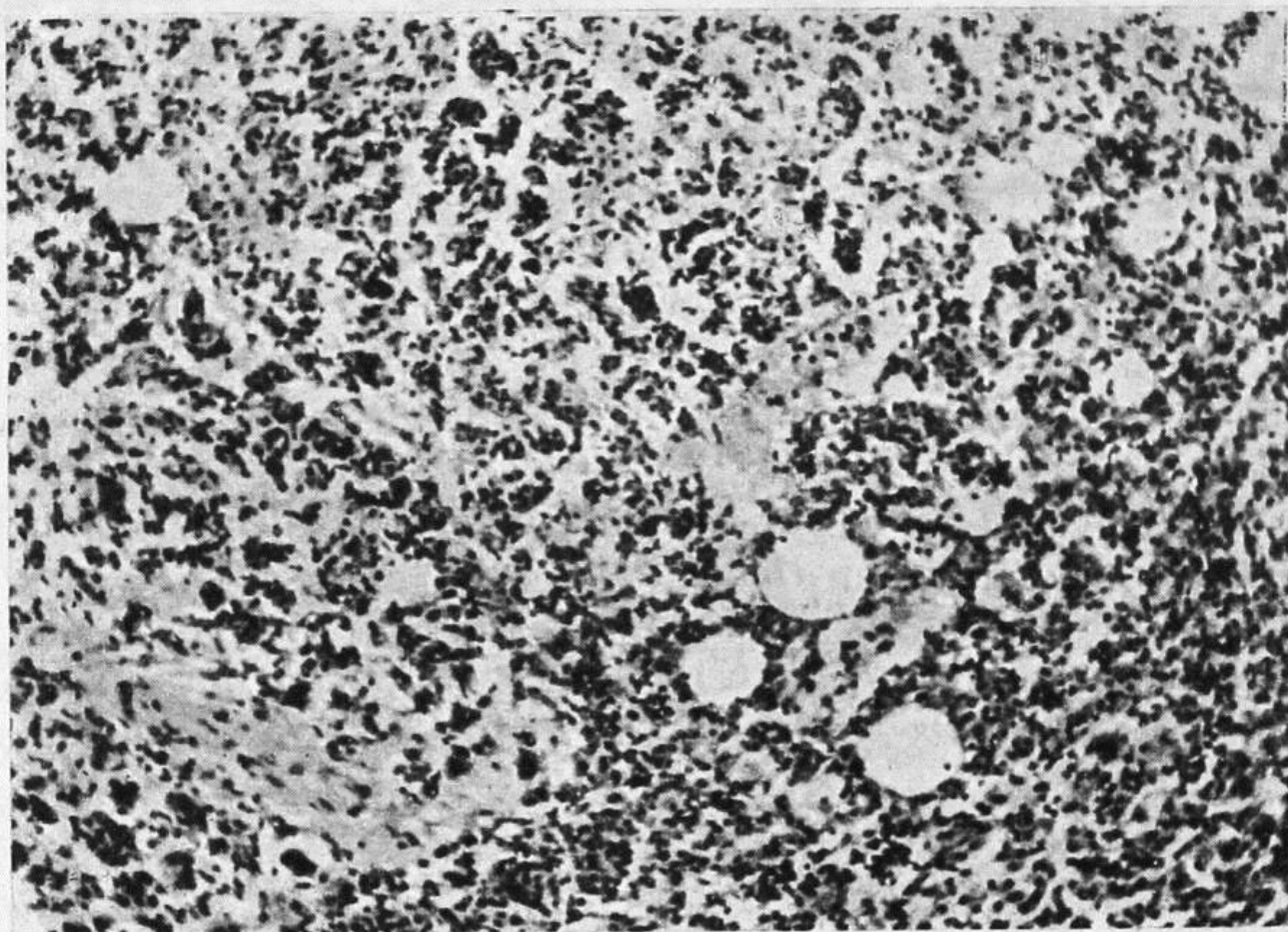



Fig. 3.

o svanisce in una succulenza edematosa delle strie corticali. Le piramidi sono di un roseo vermiglio e non sempre conservano la striatura a ventaglio. Calici e pelvi sani.

Scheletro: nel torace a D. due-tre piccole chiazzette lattee sotto la pleura parietale presso la testata della I costa. A. S. frattura patologica completa della X costola sulla

linea medioscapolare: è contrassegnata da un orletto di granulosità bianchiccie sottopleuriche dalle quali si può raccogliere solo materiale per striscio, ma non per istologia.

Esami complementari: striscio frattura costa: solo placchette rinfrangenti (calcio ?).

Milza: parenchima microcellulare denso, omogeneo, con scomparsa dei follicoli.

Polmone: edema intralveolare diffuso. (Fig. 1).

Reni: glomeruli liberi ma retratti ipernucleati. Grave tubulosi necrotica. (Fig. 2).

Midollo: molte cellule a nucleo ipercarico opaco, talora megacariocitoide e protoplasma granuloso, analoghe alle cellule della polpa splenica (eritroblastiche ?). Notevole quantità di eritroblasti basofili oltre a presenza di emocitoblasti, metamielociti, mielociti. (Fig. 3).

Il nostro caso, come si è visto, ha presentato una elevatissima albumosuria, mentre le proteine del siero raggiungevano soltanto a periodo terminale del morbo valori francamente superiori alla norma: tenuto conto delle gravissime condizioni anatomiche dei reni che tendono a spostare, come è intuitivo, i valori delle proteine, anche questa osservazione tende a convalidare le ipotesi che Dalla Volta ha creduto avanzare dopo lo studio della casistica sull'argomento. Egli ha potuto infatti assodare che tutti i mielomi descritti potevano essere suddivisi in due gruppi, uno in cui i valori delle proteine del siero (sopratutto euglobulina e fibrinogeno) superavano più o meno i valori normali, un secondo — di gran lunga il più frequente — in cui a valori normali o subnormali di proteine del siero suole corrispondere una spiccata albumosuria: Dalla Volta trova la spiegazione del fenomeno, nel fatto che se la cellula mielomatosa tende a produrre di norma il metapeptone di B. J, in determinate condizioni è però anche capace di formare dei corpi proteici non diversi da quelli fisiologici del siero e mentre quindi nel primo caso si avrà un rapido passaggio di metapeptone attraverso il filtro renale con relativa impossibilità quindi del suo ristagno nel sangue, nel secondo caso si avvereranno precisamente le condizioni opposte.

Di solito i valori delle sieroproteine tendono solo con difficoltà a spostarsi dalla norma nel senso di una diminuzione: ricorderò due casi di Magnus-Levy; un caso di Thannauser; uno di Astrua Protto: anche in tutti questi, come nel nostro, a valori assai bassi di proteine totali corrispondevano cifre costantemente, regolarmente elevate del metapeptone nell'urina.

Astrua Protto spiega il fatto per analogia con quanto può avverarsi in certi gravi diabetici che non introducono zuccheri in cui si può avere ipoglicemia ed elevata glicosuria: così qui l'enorme perdita di proteine attraverso l'urina, non controbilanciata da proporzionali assunzioni o da regolare assimilazione di sostanze albuminoidi, indurrebbe uno squilibrio fra i valori delle proteine totali del siero e quelle reperibili nell'urina.

Una seconda osservazione sul caso che abbiamo descritto: è opinione comune fra gli AA. che il radiogramma dello scheletro di un malato di mieloma multiplo sia un fedelissimo aiuto, veramente costante, per la soluzione del problema diagnostico. In realtà, se effettivamente un reperto positivo è di capitale sostegno per dirimere i dubbi diagnostici sopratutto nei confronti di tumori metastatici, sifilide ossea, osteopatie neurogene, morbo di Paget, rachitismo, osteomalacia, osteoporosi, osteite fibrosa di Reklingausen, anche quando manchino certi segni che si è abituati a considerare di importanza decisiva come la tipica albumosuria (Spanio A., Bobbio ed altri) però se le radiografie dello scheletro non rivelano le classiche circoscritte zone di rarefazione delle

ossa, noi non possiamo per questo silenzio ai raggi X rigettare una diagnosi di mieloma multiplo.

È indubitato che se fosse possibile mettere sotto lo schermo fluorescente in vari tempi successivi della malattia il nostro P., noi troveremmo fatalmente a un certo momento il corrispondente radiologico delle immancabili lesioni anatomiche dell'osso; ma può succedere che l'immagine radiologica si renda manifesta solo in un periodo ormai troppo avanzato del morbo, tale da non poter più essere possibile il trasporto dell'Ammalato: ed è quanto successe a noi che non ci sentimmo autorizzati a sottoporre al trauma di una seconda radiografia una donna che, per lo stato gravissimo, già molto male aveva sopportato la prima.

Ma un pò più a lungo merita soffermarci su un'altra caratteristica del caso in esame che più delle altre giustifica la sua illustrazione ed è la speciale fisionomia del quadro ematologico.

Intanto, il morbo di Kalher-Bozzolo è dotato di una qualche specificità nelle sue espressioni ematiche?

Tutti quelli che si sono occupati dell'argomento sono del parere che essa non esiste, neppure in grado approssimativo, mentre è assai comprensibile come l'estensione, la topografia, la struttura dei noduli neoplastiformi siano altrettanto condizioni che inducono modifiche sempre nuove ed impreviste agli strisci di sangue: queste stesse condizioni possono pure, assai raramente in verità, essere responsabili di certe reazioni di tipo iperplastico riconoscibili già al letto dell'Ammalato.

Scorrendo la casistica fino ad oggi pubblicata, assai costante appare, comunque, l'anemia — più o meno intensa — non eccezionalmente disgiunta da una certa impronta perniciosiforme (Spanio A., Astrua Protto, ecc.) mentre i leucociti possono reagire nel modo più impensato, sia offrendo semplicemente un netto aumento dei mielociti (Sternberg 21,8 %), sia dando un quadro di vera e propria leucemia mieloblastica (Ellermann), oppure plasmacellulare (Guzinski e Reichemberg), sia denunciando — come nella osservazione di Spanio A., — una granulopenia di alto grado con singolare prevalenza (48 %) di piccoli monociti a nucleo ipercromatico senza la minima forma immatura della serie bianca e, a carico della serie rossa, anisocitosi, poichilocitosi, oltre a eritroblasti, anche cromatofili, in circolo.

Come si vede, non è esagerato affermare che tutte le combinazioni sono possibili.

Dirò subito che un Anatomo Patologo sperimentatissimo, come quello che vanta l'Ospedale Civile di Venezia, non avrebbe esitato, dopo l'esame del caso, ad avanzare la diagnosi di M. di Di Guglielmo: a quest'A. infatti spetta il merito di aver isolato per primo un caso tipico di eritroleucemia completo nella coorte di quei sintomi clinici e di laboratorio che hanno, dopo di lui, senz'altro definita la sindrome; è noto che nella forma classica, tali sintomi sono — dal lato sanguigno — l'aumento numerico di eritrociti maturi associato a presenza in circolo di eritrociti immaturi e indifferenziati e l'aumento numerico di granulociti maturi associate a presenza in circolo di granulociti immaturi e indifferenziati mentre è meno obbligatoria nel sangue periferico la presenza di megacariociti in attività piastrinoblastica: in tale caso, naturalmente, anche il numero delle piastrine è aumentato. Dal lato

clinico, nel M. di Di Guglielmo esiste eritrosi, splenomegalia, ipertensione arteriosa di modico grado, dolori eritromelalgici fatti congestizi, disturbi nervosi· il decorso è di solito cronicheggiante, per successive riprese, mentre nella mielesi eritremica pura, cioè senza screzio leucemico, l'evoluzione è rapida, acuta e al massimo subacuta, di pochissimi mesi.

Qualche anno prima di Di Guglielmo, Pappenheim, Hirshfeld, e poi Moreschi avevano già segnalato dei casi in cui non si notava un aumento ma invece la diminuzione dei globuli rossi maturi e normali per cui, letteralmente, più che di eritroleucemia converrebbe parlare di anemia leucemica nella quale (così come succede per certe leucemie aleucemiche in cui l'emopatia viene definita non per le modificazioni quantitative ma per le qualitative dei leucociti) la diagnosi ematologica non posa tanto su l'assoluto aumento degli eritrociti normali maturi, quanto sul reperto di forme cellulari profondamente immature e indifferenziate (eritroblasti policromatici e soprattutto basofili).

Schematizzando, questo secondo quadro che Ferrata chiama di eritroleucemie senza eritrocitosi, è dunque rappresentato dall'aumento numerico dei leucociti granulosi normali associato alla presenza in circolo di leucociti immaturi e dalla presenza di forme eritrocitiche immature e indifferenziate senza però eritrocitosi, ma con eritropenia.

Questi due tipi di eritroleucemia presentano sindromi cliniche assai diverse in quanto, nella forma eritropenica vengono a mancare tutti quei sintomi, tra i più caratteristici, che dipendono direttamente dall'eritrocitosi: quindi niente ipercolorazione della pelle, niente crisi congestizie, niente ipertensione arteriosa.

Per tale diversità assai profonda di sintomatologia alcuni AA. — e primo il Castellino — sostengono, sul terreno della pratica clinica, l'opportunità di non riconoscere altra forma che non sia la classica eritroleucopiastrinemia di Di Guglielmo.

Il nostro caso s'identifica dal lato ematologico pienamente con la forma eritropenica della mielosi eritroleucemica.

La netta leucocitosi, l'eritropenia, ma sopratutto quella spiccata immaturità cellulare che per gli eritrociti giungeva sino al proeritroblasto basofilo, e per i leucocii fino alla'emocitoblasta, mentre la sternopuntura non poteva che ribadire l'impronta decisamente eritroleucemica del caso; l'epatosplenomegalia caratteristiche; un decorso che per vari punti era ben più sovrapponibile a quello d'una mielosi acuta eritroleucemica — per usare sempre la terminologia di Di Guglielmo — che a quello di un classico mieloma multiplo che tipicamente si suol descrivere contrassegnato da periodi di violenti dolori ossei intervallati con altri di perfetto silenzio, da facili deformazioni e addirittura fratture scheletriche, da eccezionalissimo reperto epatosplenomegalico, da quadro radiologico tranquillamente conclusivo; tutto ciò rendeva, in vita, assai riservato il nostro giudizio diagnostico, anche se il corpo di B. J. che avemmo la possibilità di isolare fino dall'ingresso della P. nel nostro reparto tendeva a farci propendere verso il morbo di Kalher-Bozzolo.

La perplessità aumentava in presenza del nostro reperto emoistioblastico che Ferrata aveva potuto rilevare nella leucemia mieloide, Di Gugliel-

mo nell'eritroleucemia e nessuno, a quanto mi consta, avrebbe finora riscontrato nella mielomatosi diffusa, a denunciare la lesione connettivale.

Mielosi eritroleucemica subacuta con presenza nell'urina di quella sostanza che una volta si credeva patognomonica del mieloma, oppure mieloma con una sua fisionomia ematica tutta particolare?

Questa la domanda al letto della malata e questa la domanda che non trovava un facile responso neppure sui tavolo di sezione: e mentre il reperto istologico della milza coi suoi piccoli nidi di eritroblasti che già Hutchinson e Mueller avevano designato come propri delle eritremie e gli strisci di midollo lombare ricchi ancora di eritroblasti basofili, di forme monocitoidi indifferenziate, nonchè di numerosi mieloblasti, confortavano la supposizione trattarsi della malattia di Di Guglielmo, l'esame scrupoloso sistematico dello scheletro fece scoprire la frattura patologica della X^a^ costola sulla medioscapolare e due-tre piccole chiazzette sottopleuriche in corrispondenza della prima costa che tradivano l'insulto del midollo osseo esclusivamente in quei pochi punti.

Per lo più i mielomi multipli si presentano come tumori ben circoscritti, multipli, giallo rossastri e rosso bruni, più specialmente a livello delle ossa del cranio, del bacino, delle costole, dello sterno, meno di frequente nelle altre. La sostanza spugnosa dell'osso nei punti colpiti è assottigliata ed assottigliata è pure la sostanza compatta che li ricopre; che, se il processo distruttivo va abbastanza oltre, la sostanza eburnea si usura al punto da crepitare e frantumarsi alla minima pressione delle dita: di solito i nodi mielomatosi restano protetti dal tessuto periosteo.

Nell'eritroleucemia invece è spiccata a carico dello scheletro la grande diffusione, sistematica, del midollo rosso funzionante il quale in luogo di di trovarsi solo nello sterno, nelle costole, nel rachide, nelle epifisi delle ossa lunghe come di norma, tende a guadagnare più o meno estesamente le diafisi delle ossa lunghe: al microscopio si possono scoprire i segni della iperattività eritroblastica e leucoblastica del midollo e si può sottilmente investigare se più intensa risulti la reazione eritroblastica — che si tradisce con la solita gamma degli elementi immaturi e maturi della serie rossa — oppure quella mielocitica caratterizzata dalla iperplasia degli elementi immaturi e maturi della serie bianca.

Abbastanza costante sembra l'aumento dei megacariociti per primo riferito dall'Hirschfeld e poi controllato da vari AA. successivi.

Vicino al quadro anatomopatologico più comune e più tipico della mielomatosi multipla ve n'ha però un secondo, certamente di assai più rara osservazione, nel quale osserviamo non più i peculiari noduli circoscritti, ma estese infiltrazioni del midollo osseo, ciò che ha suggerito a parecchi ematologi il concetto di una stretta parentela, se non di vera identità, fra mieloma e mielosi.

Fraenkel nella sua relazione sulle pseudoleucemie attribuisce decisamente il mieloma multiplo alle pseudoleucemie come forma mieloide con pura localizzazione midollare.

Menetrier e Aubertin non esitano a includere la eritromia di Vaquez fra le mielomatosi, sotto il nome di mielomatosi eritremica, affiancandola alla

mielomatosi leucemica o leucemia mieloide e, sempre per la policitemia rubra, in modo quasi analogo si esprime il Lutembacher.

Sternberg è d'opinione che i mielomi eritroblastici siano da considerarsi fra le iperplasie del tessuto eritropoietico accanto alle eritremie, i mielomi, mieloidi tra le iperplasie del tessuto mieloide leucopoietico parallelamente alle mielosi leucemiche e pseudoleucemiche, i mielomi linfatici fra le iperplasie del tessuto linfatico insieme alle linfomatosi linfemiche e alinfemiche. A parte considera gli accrescimenti maligni atipici dell'apparato emopoietico (mielo-leuco-linfosarcomatosi).

Vediamo dunque come, per parere ormai di moltissimi AA., in questi processi, in cui troppo vi è ancora da chiarire soprattutto nel capitolo dell'etiopatogenesi, i punti in comune siano veramente molti per volerne fare due entità nosologiche del tutto distinte.

E il caso che noi abbiamo descrito ci pare rappresenti un nitido anello di congiunzione fra le forme in parola: perchè, infine, malgrado il decorso non ortodosso, malgrado certe particolarità cliniche che tenderebbero a deviare il diagnostico, malgrado il non comune quadro ematologico, noi siamo pur sempre del parere che la nostra Paziente è deceduta per morbo di Kalher-Bozzolo.

La mielomatosi multipla rappresenta in fondo, nel campo ematologico, mi si permetta il parallelo, quello che è, in campo neurologico, il proteiforme quadro della sclerosi in placche disseminate: e ci vien facile pensare che — come nella mielosi eritroleucemica uno stimolo morboso a noi finora sconosciuto può indurre nel midollo delle lesioni di tipo iperplastico sia a carico dell'apparato eritroblastico che di quelle leucoblastico — così in un altro processo morboso altrettanto avvolto di mistero per quanto riguarda le cause ultime della sua origine, processo dotato di atipico e talora bizzarro sviluppo, nessuna sorpresa che possano realizzarsi quelle identiche condizioni che danno alla mielosi eritroleucemica, varietà eritropenica, la sua particolare impronta ematologica.

RIASSUNTO.

L'A. descrive un caso di mielomatosi multipla a quadro ematologico raro, in quanto essa rivestiva esattamente l'aspetto di una mielosi eritroleucemica. eritropenica. Mentre la diagnosi differenziale fra le due forme era impossibile all'esame del sangue, clinicamente poteva sostenersi la prima con sufficiente sicurezza.

BIBLIOGRAFIA.

Allocco D. Arch. Ital. di Med. interna, n. 1-2, 1900; Riforma Medica, n. 31, 1910.
Askanazy D. Arch. f. Klin. Med., Bd. 68, Hf. 3-4, 1900.
Astrua Protto. Minerva Medica n. 15 (14 aprile 1939).
Bianchi C. Haematologica, 1939, fasc. IV.
Bianchini. Radiologia Medica, 1925.
Bobbio A. *Scritti in onore del Prof. Ceconi*, Ed. Minerva Medica S. A., Torino, 1936.
Bozzolo. *Sulla malattia di Kalher.* Clinica Medica Italiana, 1898.
Camplani. Radiologia Medica, 1931.

CASTIGLIONI. *Sul mieloma multiplo delle ossa.* Archivio dell'Istituto biochimico italiano, maggio 1932, fasc. III.
DALLA VOLTA A. Arch. di Patol. e Clin. Medica, vol. XIV, fasc. II, pag. 182, 1929.
DECASTELLO A. Zeit. f. Klin. Med., Bd. 67, Hf. 4, 1909. Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. I, Hf. 2, 1920.
DI GUGLIELMO G. Haematol, 9, 30 gennaio 1928.
DI GUGLIELMO. Rassegna Clinico Scientifica, n. 9. 15 settembre 1939.
DI GUGLIELMO. Haematologica 1938, fasc. IV.
FERRATA. Le emopatie, I-II vol.
FROHMANN H. Deut. Med. Wschr, n. 37, p. 1113, 1915.
FRUGONI C. Policlinico, 43, 815, 1936.
HIRSCHFELD. Folia Haematol. Arch. Bd. 9, Hf. I, 1910.
HIRSCHFELD: in A. Schittenhelm: Die Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe, 1925, vol. I, pag. 465.
KIMMERLE e SCHUMM. Münch. Med. Wschr., n. 26, 1913.
MAGNUS LEVI. Zeitscfrt. f. Klin. Med. Bd. 119.
MARTINI. Policlinico, Sezione Medica, 1915.
MICHELI F. Haematologica, vol. II, fasc. I, 1921.
MIRAGLIA DEL GIUDICE. La Pediatria n. 9, 1936.
OMODEI-ZORINI A. Boll. Soc. Med.. Chir., Pavia, f. V. 1927.
PENATI F. Minerva Medica, n. 41; 14 ottobre 1937.
PONTONI L. Haematologica, 18, 377, 1937.
SPANIO A. Giornale Med. Scienze Med. VIII, 1934.
STORTI E. Haematologica, 17, 393, 1936.
TREMONTI. Athena.
VILLA L. Atti Soc. Ital. Ematol., pag. 9 in Haematologica, vol. 16, fasc. 10, 1935. Arch. Patol. e Clin. Med., 17, 49, 1937.

Roma, 1941 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier. C. FRUGONI, dir. — A. POZZI, resp.

Volume XLVIII Roma, 1° Maggio 1941 - XIX Num. 5

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI GENOVA

Direttore prof. G. SABATINI

CENTRO DI STUDI FITOTERAPICI diretto dai proff. A. BENEDICENTI e G. SABATINI

Il centranthus ruber nelle esperimentazioni biologiche delle sue proprietà farmacologiche.

Dott. CAMILLO GIBELLI

G. Sabatini ha segnalato, in una recente pubblicazione, l'attività terapeutica e gli usi clinici del *Centranthus Ruber*, pianta che presenta proprietà ed indicazioni terapeutiche affini a quelle della *Valeriana Officinalis*.

In tale pubblicazione, che è la prima sull'argomento, Sabatini ha illustrato le ragioni di indole clinica ed autarchica, che hanno condotto all'utilizzazione di questo prezioso succedaneo della Valeriana.

Come è noto la *Valeriana Officinalis*, che ha un grandissimo impiego nel campo terapeutico come sedativo, viene coltivata in molte regioni di Europa specialmente in Francia ed Inghilterra. In Italia invece fino ad ora è poco coltivata, tanto che, sebbene cresca spontanea in varie zone, la sua produzione è così scarsa da esser ben lungi dal far fronte alle necessità nazionali.

Il Centranthus Ruber, pianta appartenente alla famiglia delle valerianacee, cresce spontaneo ed in abbondanza su tutto il litorale mediterraneo e nelle isole, è di facile coltivazione, e potrebbe perciò sostituire la Valeriana Officinalis.

Notizie storiche. — Il Centranthus Ruber viene citato dal Reuter come legume coltivato nell'Europa meridionale e da Thiersch come pianta da giardino.

A mia conoscenza il C. r. non figura tra le piante medicinali nè nella letteratura medioevale nè in quella moderna. Solo nell'antichità col nome di *Phu* o di *Spica Nardi* (Plinio) o di *Nardus cellica* (Dioscoride) vennero designate varie specie di piante appartenenti al gruppo delle valeriane usate a scopo terapeutico, e fra queste non è improbabile venisse compreso il *Centranthus Ruber*, sia per la località Liguria ed Istria dove tali piante venivano raccolte, sia per le caratteristiche morfologiche delle radici che sono simili a quelle del C. r.

Botanica. — Il *Centranthus Ruber* appartiene alla famiglia delle Valerianacee. Il suo nome deriva dal greco: centron = sperone e anthos = fiore. La pianta, alta un metro e mezzo circa, presenta un fusto legnoso alla base e ramoso. I rami ascendenti sono cilindrici, fistolosi e globosi spesso rosso violetti alla base, glabri. Le foglie inferiori sono picciolate, ovali, ottuse; le altre sessili, ovali, lanceolate ed acuminate, glabre, di un colore verde glauco. I fiori sono radunati in corimbi terminali formanti una pannocchia, muniti di bratteole laterali opposte. Corolla rosso viola o rosea. Stami e stilo sporgenti. Il frutto è conico, compresso glabro, costato. La radice è grossa, tumida, ramificata, di un colore grigiastro; di odore acre, appena raccolta, assume quello caratteristico disgustoso della valeriana, appena disseccata.

Per uso terapeutico, come per la Valeriana, si utilizzano le radici raccolte nell'autunno o all'inizio della primavera.

Le radici del C. r. sono assai più voluminose di quelle della Valeriana Officinalis e quindi a parità numerica possono dare un rendimento maggiore.

Farmacologia. — Nelle mie ricerche sugli animali mi sono valso del soterio del C. r. ricavato dalle radici allo stato fesco con processo speciale in modo da ottenere un liquido stabile, non alterato dal calore, corrispondente al 50 % del peso della radice.

È ormai dimostrata la maggior ricchezza, in principi attivi, dei prodotti ricavati dalla pianta allo stato fresco in confronto a quelli ottenuti da piante essiccate o trattate col calore (vedi Madaus).

Per le ricerche sperimentali mi sono servito di conigli, cavie e topolini bianchi iniettati parenteralmente con soterio di C. r., in dosi progressive, in rapporto al peso dell'animale.

In 5 conigli del peso di 1400-1500 gr. vennero iniettate dosi progressive da 1 cc. a 6 cc. di soterio di C. r. corrispondenti rispettivamente a 0,50 e 3 gr. della radice. In nessuno di questi animali ebbi ad osservare alterazioni a carico del sistema nervoso, ma solo un rallentamento nella respirazione e del ritmo cardiaco registrato dall'elettrocardiogramma.

Anche Kochmann e Kuntz usarono conigli per ricerche sperimentali eseguite allo scopo di determinare la dose minima, fra i vari prodotti di Valeriana Officinalis messi in commercio, atta a produrre effetti depressivi sul sistema nervoso centrale. Tali AA. studiarono l'aziona sedativa della Valeriana su animali preventivamente eccitati mediante iniezioni di caffeina.

L'esperimento venne così impostato:

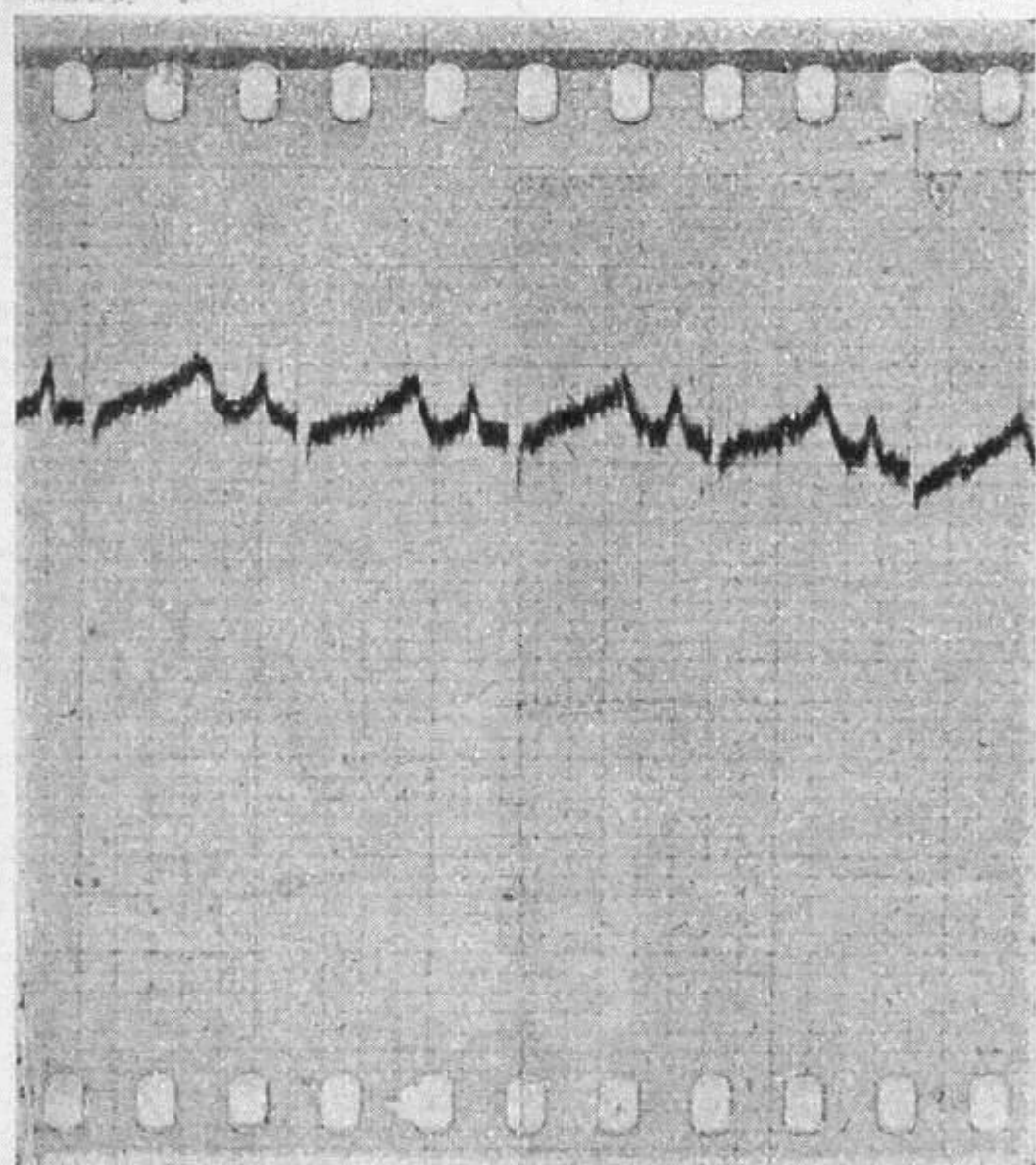
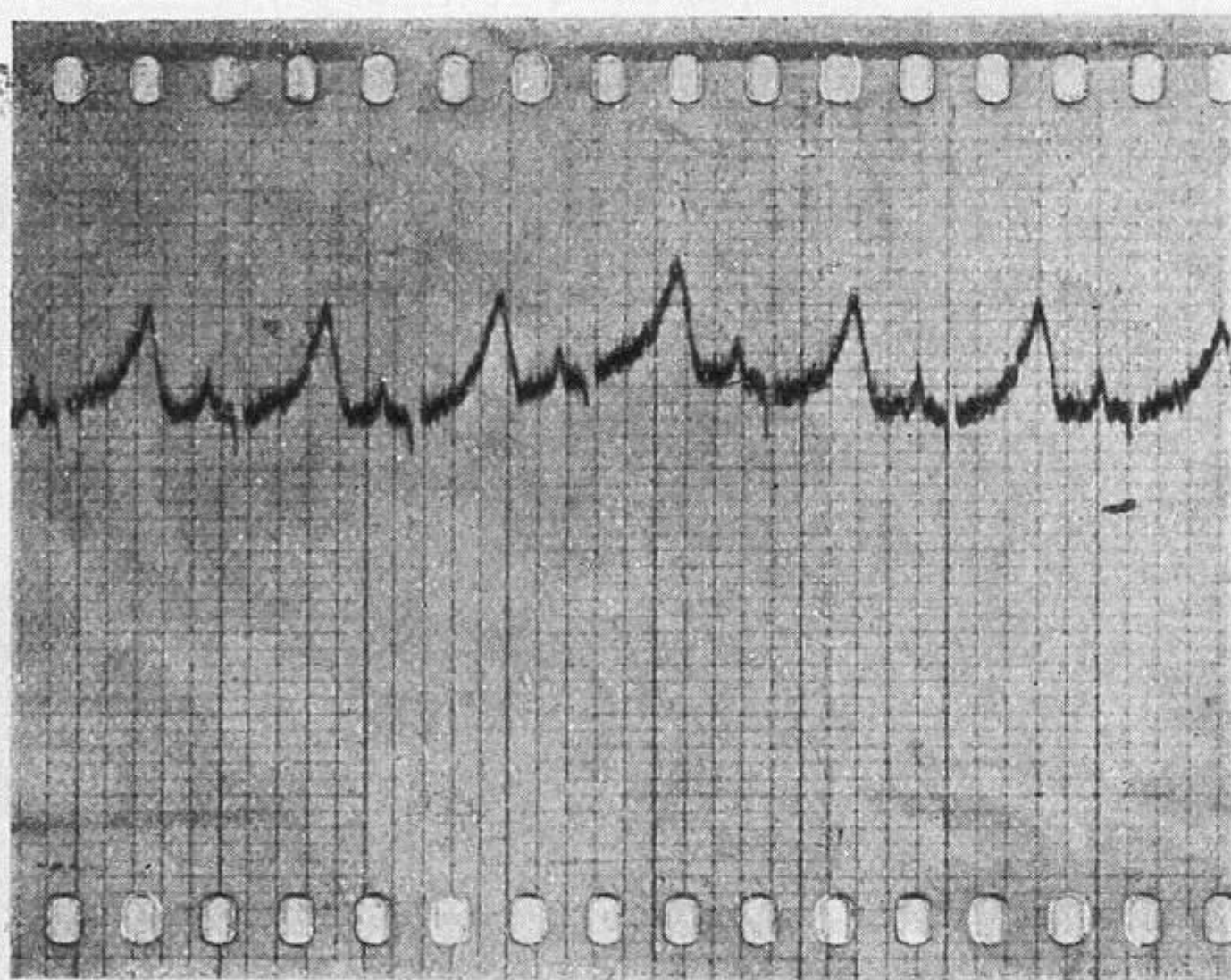
1) registrazione dei movimenti del coniglio in condizioni normali;

2) registrazione dei movimenti del conglio sotto l'azione della caffeina iniettata sotto cute;

3) registrazione dei movimenti degli stessi conigli già eccitati mediante la caffeina e successivamente trattati con dosi crescenti di Valeriana per os.

Il valore sedativo della Valeriana in esperimento era rappresentato dalla quantità minima necessaria per ricondurre i movimenti del coniglio al livello della prima registrazione.

Nell'impossibilità di ripetere le esperienze con la tecnica di Kochmann e Kuntz, mi sono limitato a registrare coll'elettrocardiogramma l'azione della caffeina e del soterio di C. r. iniettati contemporaneamente in 4 conigli. Come i suddetti AA. ho iniettato 18 mmgr. di caffeina per chilogrammo animale associata a dosi progressive di soterio di C. r. da 1 cc. a 6 cc.

In queste esperienze ho rilevato che associando la caffeina con dosi superiori ai 3 cc. di C. r. producono gravi perturbazioni del miocardio.

Coniglio normale prima dell'iniezione.
Onda T - centimetri 0,35.

Dopo ½ ora dall'iniezione di caffeina e centranthus.
Onda T - centimetri 70.

Per quanto molto interessanti siano i risultati ottenuti da Kochmann e Kuntz col loro metodo, può sorgere il dubbio che le variazioni nei movimenti registrati nei conigli, colla somministrazione di caffeina e valeriana, non siano espressione di perturbamenti del sistema nervoso, ma che siano da attribuirsi alle sofferenze dell'animale prodotte da alterazioni cardiovascolari analoghe a quelle da me ottenute.

Sopra 10 cavie di 420-430 gr. iniettate con soterio di C. r. a dosi progressive da 1 cc. a 5 cc. ebbi a constatare alla dose 2-3 cc. un periodo iniziale di eccitamento seguito da tremito diffuso a tutto il corpo, da scricchiolio dei denti e da respirazione accelerata, intercalata da inspirazioni più profonde come di boccheggio per la durata da 1/2 a 1 ora. All'elettrocardiogramma si riscontra in alcune cavie evidente bradicardia.

Tutte le cavie sopravvissero alle iniezioni e non presentarono sintomi di diminuita sensibilità, nè di depressione nervosa, ma piuttosto eccitamento.

I topolini bianchi furono gli animali che meglio risposero all'azione del C. r. per ciò che riguarda il sistema nervoso.

Agli stessi animali ricorsero pure in questi ultimi anni J. Hoffmann, Nolle, Kochmann e Kunz per studiare l'azione sedativa della Valeriana Officinalis e nello stesso tempo per valutare i vari prodotti messi in commercio. In 20 topolini ripartiti in lotti di cinque topolini ciascuno, iniettai 1/2 cc. - 1 cc. - 1½ cc. - 2 cc. di soterio di C. r.

I topolini del primo lotto iniettato con 1/2 cc. di soterio di C. r. non presentarono alcun periodo iniziale di eccitamento. Dopo 15-20 minuti notai un lieve barcollamento nell'andatura, rallentamento della respirazione tendenza al riposo con afflosciamento degli arti, reazione tarda agli eccitamenti esterni, sensibilità dolorifica mantenuta. Entro lo spazio di un'ora i topolini ripresero la loro vivacità.

Nel secondo lotto di topolini iniettati con 1 cc. di soterio di C. r. si verificò un breve periodo iniziale di eccitamento seguito dopo 15'-20' da uno stato di torpore e di rilasciamento.

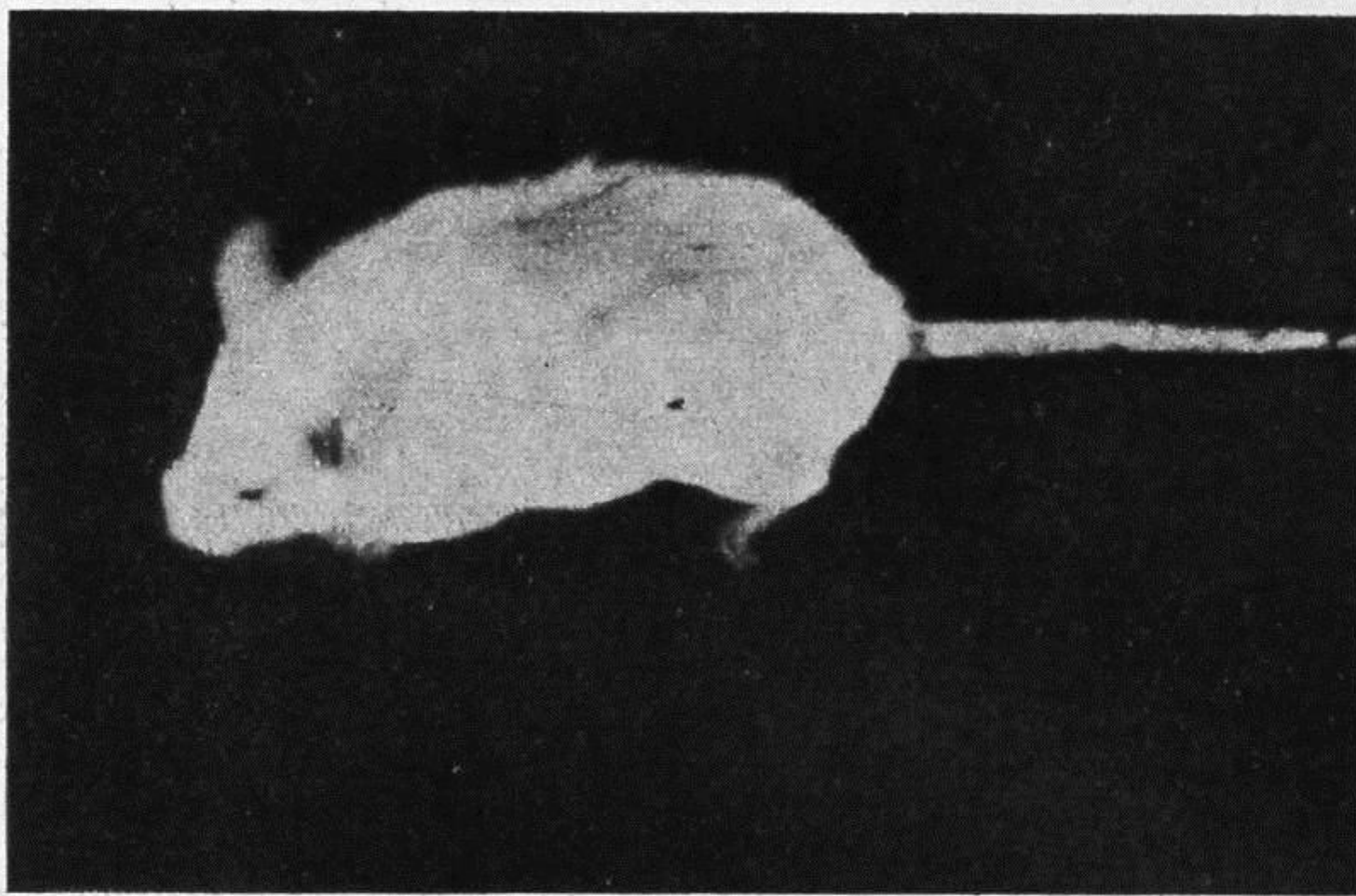



FIG. 1.

I topolini rimangono immobili, adagiati sugli arti, ventre a terra, occhi socchiusi, reagiscono difficilmente agli stimoli; costretti a camminare, barcollano, posti sul dorso si raddrizzano con difficoltà. La respirazione si fa lenta. Questo quadro sintomatologico si completa nello spazio di circa 1 ora per protrarsi anche oltre le 5 ore.

Due topolini ripresero la loro vivacità entro 12 ore; due solamente nelle 24 ore successive ed uno morì dopo 35 ore. (Vedi figura 1).

I cinque topolini del III lotto iniettati con 1,1/2 cc. di C. r. presentarono subito dopo l'iniezione uno stato di vivo eccitamento seguito da un rilasciamento di tutto il corpo, barcollamento, respirazione molto rallentata, sensibilità diminuita; sospesi per le orecchie non reagivano; quindi si adagiavano sul ventre e si coricavano lateralmente, quasi sempre sul lato destro. Messi sul dorso non si raddrizzavano. Sensibilità dolorifica leggermente conservata.

I topolini morirono nello spazio di 12 ore.

I topolini del IV gruppo iniettati con 2 cc. di soterio di C. r. dopo un periodo di eccitamento presentarono in uno spazio di tempo più breve e con maggiore intensità gli stessi fenomeni dei topolini del III lotto; prostrazione, insensibilità, paresi degli arti specie dal lato destro, quasi sospensione del respiro, abbassamento della temperatura.

I topolini morirono nello spazio di 1 a 2 ore. (Vedi fig. 2).

Per meglio valutare l'azione sedativa del soterio di C. r. in rapporto a quella della Valeriana Officinalis, ho ripetuto le stesse esperienze nelle medesime condizioni iniettando nei topolini il soterio ricavato dalle radici fresche di Valeriana alle stesse dosi del soterio di C. r.

In queste esperienze ho potuto assistere alla stessa sintomatologia provocata con le iniezioni di C. r. Le dosi di 1/2 cc. di Valeriana non si mostrarono tossiche, tuttavia colle iniezioni di 1 cc. i fenomeni depressivi si rivelarono più prontamente e sopra 4 topolini, due morirono nelle 24 ore. Alla dose di 1,1/2 - 2 cc. la Valeriana esplicò un'azione molto tossica poichè i topolini morirono nello spazio da 1/2 ad 1 ora.

Da queste esperienze risulta evidente l'analogia farmacologica fra il Centranthus Ruber e la Valeriana officinalis, confermata anche dai risultati ottenuti dall'Hoffmann sopra topolini iniettati con soluzioni al 10-20 % di polvere di Valeriana Dispert. L'Hoffmann constatò sui topolini la stessa sintomatologia iniettando dosi progressive simili a quelle da me usate per il C. r.

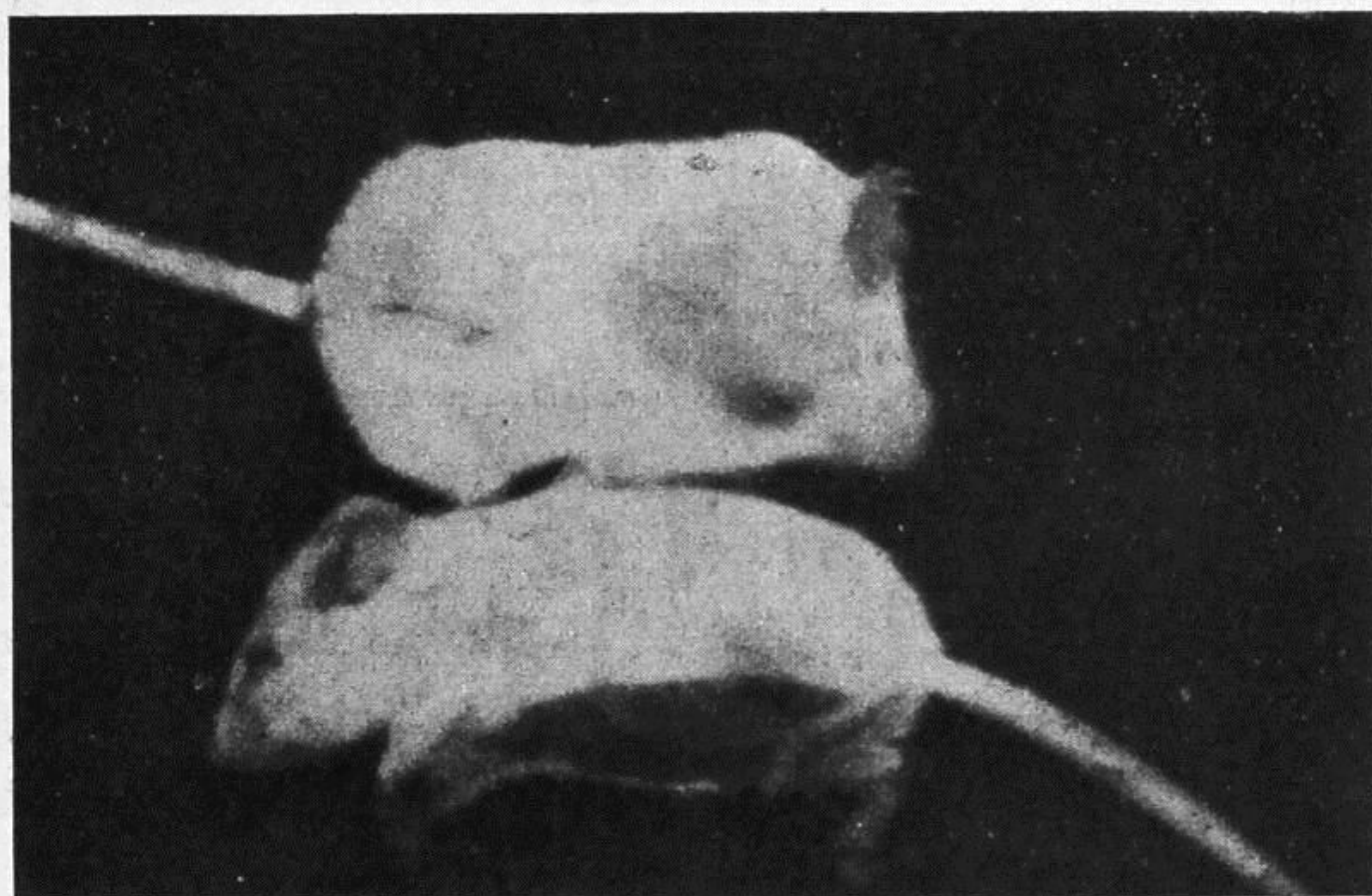



FIG. 2.

A compimento di queste mie ricerche ho voluto indagare quale influenza potesse esercitare l'azione antagonista della caffeina iniettata nei topolini contemporaneamente a dosi tossiche sia di C. r. come di Valeriana.

Così ho potuto rilevare che la dose di 1 milligrammo di caffeina ritarda i fenomeni di depressione nervosa rendendoli meno intensi e di minore durata nei topolini iniettati con 1 cc. di soterio di C. r. e di Valeriana.

I topolini di questa serie sopravvivono; quelli invece iniettati con 1,1/2 - 2 cc. rispettivamente dei due soteri e con 1 milligrammo di caffeina muoiono, ma in un lasso di tempo maggiore di quello impiegato dai topi iniettati coi soli soterii di Centranthus e di Valeriana.

Queste esperienze dimostrano che, come hanno preconizzato Kochmann e Kuntz, l'azione antagonista della caffeina verso i vari prodotti ad azione sedativa nervosa si potrebbe utilizzare a segno di titolazione biologica.

Per ciò che riguarda la questione dei principi attivi del Centranthus ruber poco o nulla si ricava dalla letteratura e le laboriose ricerche di chimica farmaceutica appositamente istituite sono ancora incomplete così che non ci

consentono nessuna affermazione. Giova però ricordare che, anche nei riguardi della Valeriana officinalis, il quesito di quali siano i principi attivi ai quali debbonsi attribuire le sue proprietà sedative è ancora lungi dall'esser risolto, e ciò malgrado la conoscenza secolare che si ha di questa pianta e le innumerevoli ricerche chimiche di cui è stata oggetto. Questo spiega perchè gli AA. che hanno studiata la Valeriana, hanno preferito usare metodi di titolazione biologica piuttosto che eseguire determinazioni chimiche di incerto significato.

Pertanto considerando l'analogia dei reperti biologici da noi ottenuti crediamo di essere autorizzati a concludere che gli estratti di radici di Centranthus ruber possiedono un'azione farmacologica assai simile — se non uguale — a quella della Valeriana officinalis.

A queste conclusioni ci confortano anche i dati clinici fornitici dal prof. Sabatini che — studioso di ogni problema fitoterapico — ha sperimentato largamente gli estratti di Centrathus ruber nella Clinica da lui diretta, ottenendo risultati assai incoraggianti.

Conclusioni.

Il Centranthus ruber è una pianta che in Italia cresce abbondante sopra vaste zone del litorale mediterraneo e nelle isole e può essere molto facilmente coltivata usando anche terreni incolti.

Il Centranthus ruber ha un'azione sedativa sul sistema nervoso centrale; nella terapia può essere un equivalente della Valeriana officinalis possedendo le stesse proprietà farmacologiche.

Il soterio di Centranthus ruber si è dimostrato attivo come i migliori preparati galenici di Valeriana officinalis.

Bibliografia.

Madaus. Lehrbuch der Biologischen Heilmittel 1938, Lipsia.

Nolle. *Neues zur Baldriansfrage*. Archiv. N. Schmiedeberg 1929, Bd. 145, pag. 249.

J. Hoffner. *Die Pharmakologische Werthbestimmung des Baldrians*. Munch. Med. Woch. 1929. n. 7, pag. 211.

Kochmann e Kunz. *Ueber die Wirkung des Baldrians und eine Methode der Werthbestimmung*. Archiv. N. Schmiedeberg 1936, Bd. 181, pag. 421.

G. Sabatini. *Sull'azione sedativa del Centranthus ruber*. Policlin., Sez. prat., 1939, n. 45.

C. Gibelli. *Norme pratiche sopra l'uso di piante medicinali indigene*. Sett. 1939, Tip. Marsano, Genova.

II.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA E TERAPIA CLINICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: Prof. C. FRUGONI.

Considerazioni cliniche sulle complicazioni neurologiche in corso di anemia perniciosa.

Dott. RENATO RUBEGNI, assistente effettivo.

Il contributo degli studiosi italiani alla conoscenza delle complicazioni neurologiche dell'anemia perniciosa (a.p.) non si può dire indifferente, quando si pensi che Bastianelli nel 1895, a soli otto anni dalla comunicazione di Lichtheim, pubblicava uno studio completo clinico ed anatomo-patologico delle lesioni midollari nella a.p. e Medea era uno fra i primi a sostenere l'esistenza delle polinevriti anemiche. Se, per completezza di studio e di osservazione, i casi pubblicati dagli autori italiani non hanno nulla da invidiare a quelli riportati dalla letteratura straniera, è pur vero che la casistica italiana è notevolmente inferiore a quella degli altri paesi specie anglosassoni. Dalle prime osservazioni di Bastianelli, fino all'avvento dell'epatoterapia, i soli casi riportati nella letteratura italiana erano quelli di Crisafulli, Medea e Bonanno. E benchè la casistica si arricchisse dopo l'introduzione della terapia epatica, fino al 1932 erano stati pubblicati complessivamente appena una trentina di casi da Currado, Di Guglielmo, Riccitelli, Pollaci, Catola, Lombardi, Vivoli, Osvaldella, Signorelli, Diena, Introzzi, Gualdi, Lucchi, Boschi, Martinico e qualche altro. Da quest'epoca fino ad oggi sono comparse le osservazioni cliniche di Osvaldella, Falasca, Costa e Ravera, Minciotti, Tavecchi, Iacarelli, Rostan, Angelini, Baserga, Rietti, Fuortes, Terzani, Massobrio e Appiano, che hanno aumentato la casistica italiana complessiva ad una cinquantina di casi.

Se nella letteratura straniera si scorrono i lavori sull'argomento si resta colpiti dalla ricchezza delle casistiche. Strauss, Solomon, Schneider, e Patek riportano in un lavoro 26 casi di compromissione midollare nell'a.p., Ungley e Suzman 61, Grinker e Kandel 50, osservati in due anni e mezzo, Greenfield. Edin e O' Flynn 45, tutti con reperto autoptico, raccolti in tre anni, Goldhamer, Bethell, Isaacs e Sturgis ben 461 casi di a. p., studiati in sette anni, con una elevata percentuale di compromissioni neurologiche, Young 515 casi di a.p., in cui nel 20 % erano evidenti segni midollari. In un solo lavoro, e in pochissimi anni di osservazione, vengono spesso riferiti più casi di quanti ne abbiano raccolti complessivamente gli autori italiani dalla prima osservazione fino ad oggi. Non v'è dubbio che, a base di queste differenze di casistica, sta innanzi tutto la diversa frequenza dell'a. p. nei vari paesi. Secondo Stub, ci-

tato da Baserga, la mortalità per a. p. su 100.000 abitanti sarebbe del 9,1 in Canadà, dell'8,9 in Inghilterra, del 6,9 negli S. U. di America e solo del 2,3 in Italia. Oltre a questo, bisogna probabilmente invocare, per rendersi conto delle elevate percentuali delle complicazioni neurologiche riferite dagli autori, specie anglosassoni, o un quid per cui l'a.p. di questi paesi differisce da quella che capita sotto la nostra osservazione o una maggior facilità o predisposizione del sistema nervoso a risentire della noxa perniciosa, in rapporto forse a caratteri razziali o ambientali. Del resto, anche nelle casistiche straniere, la frequenza dei segni clinici neurologici viene riferita entro limiti ampissimi. Mentre un certo numero di autori (Hunter, Cabot, Campbell e Conybeare, Carr, Oestreich, Biberfeld, Grinker, Young ed altri) trovano complicazioni neurologiche con una frequenza che va dal 10 al 13 %, numerosi altri autori (Hamilton e Nixon, Strieck, Woltmann, Hurst, Straüssler, Reese e Beigler, Skoog, French, Binswanger, Norbury, Henneberg, Morawitz, Schilling, Curschmann, Meulengracht, Ahrens, Smithburn e Zerfas, Suzman, Goldhamer, Bethell, Isaacs e Sturgis, ecc.), riportano percentuali molto più elevate, dal 60 fino al 100 %. Le statistiche italiane sono talmente scarse che non permettono di stabilire delle sicure percentuali. Secondo Micheli complicazioni neurologiche sarebbero presenti nel 20 % dei casi, in accordo con la casistica di Iacarelli, Vivoli le avrebbe riscontrate tre volte su 34 casi, Bonanno 2 su 32. Come si vede, ci si trova al di sotto delle percentuali più basse riferite dagli autori stranieri. Per spiegare tanta differenza di percentuali si è invocato il criterio differente con cui si giudica della compromissione del sistema nervoso: è evidente che, chi tien conto delle sole parestesie o dei più lievi segni psichici, comunicherà percentuali più elevate, in confronto di chi esige segni neurologici più definiti e più certi. È evidentemente una spiegazione, ma non è certo la sola. Per tornare su questo argomento accenneremo anche al problema dell'aumentata frequenza attuale delle sindromi neuroanemiche. Veramente, per molti anni dalla descrizione di Lichtheim, dette sindromi non furono che raramente osservate e solo in questi ultimi 15-20 anni i casi si moltiplicarono, come si è visto, con varia frequenza nei varî paesi. Come spiegare questo aumento di frequenza degli accidenti nervosi in corso di a.p.? Certamente, una volta attirata l'attenzione su di essi, si è provveduto a ricercarli con più cura: in un malato, confinato a letto e in condizioni spesso gravi, potevano sfuggire a un esame non troppo sistematico molti dei segni neurologici più lievi. Più interessante è il discusso rapporto fra questa aumentata frequenza e l'avvento della terapia epatica. Quasi universalmente si sostiene che, dopo l'uso del fegato, siano aumentate di frequenza le complicazioni neurologiche dell'a.p., benchè in realtà molte delle percentuali più elevate vengano proprio riferite nell'era preepatica. Ammessa però questa coincidenza, si pensa dai più che la epatoterapia, migliorando la prognosi dell'a.p. e permettendo una sopravvivenza prolungata dei malati, dia a certe complicazioni il tempo di manifestarsi.

Non abbiamo potuto a meno di accennare, sia pure sommariamente, come premessa ad una esposizione di casistica clinica, ai dati sulla frequenza da noi e all'estero delle complicazioni neurologiche dell'a.p. Vorremmo invece esimerci, data l'indole puramente clinica di questo lavoro, da una trattazione

completa dell'argomento, dalla sua storia alle cognizioni etiologiche, dall'anatomia patologica alle ipotesi patogenetiche, anche perchè tutti questi capitoli sono ampiamente e completamente sviluppati in numerosi lavori esteri ed anche italiani, comparsi in questi anni, che hanno oramai diffuso la conoscenza del quadro morboso in parola. Ricorderemo solo fra i principali lavori, per completezza di dati e ricchezza di bibliografia la tesi di Mathieu, il lavoro di Bremer, il rapporto al I Congresso olandese di Psichiatria di Van Gehuchten, la monografia di Roger e Olmer. In Italia, veramente pregevoli le riviste sintetiche di Introzzi, di Baserga, di Terzani, gli studi anatomo-patologici di Rossi e di Ottonello, la rivista sui problemi patogenetici di Marcolongo. Oltre a questi, ogni autore, che ha pubblicato qualche caso clinico, ha creduto interessante di riprendere, più o meno sommariamente, i varî aspetti della sindrome e trattare dei problemi ad essa connessi. Così, ogni anno, anche nella nostra letteratura, compaiono riviste sintetiche e descrizioni di casi clinici, che hanno sufficientemente diffusa la conoscenza di questa entità morbosa. Per questo, ci sembrerebbe un'inutile ripetizione il ricostruire per intero un capitolo ormai abbastanza conosciuto, senza la possibilità, dato che le nostre cognizioni sono ancora in molti punti incomplete, di portare a molti problemi oscuri, specie dal lato patogenetico, un contributo efficace.

L'unico scopo di questo lavoro è di riunire in una casistica, che risulta, almeno fra le italiane, la più abbondante, un certo numero di osservazioni cliniche, che in qualche anno sono capitate al nostro studio. Se ha un pregio è quindi solo di ricchezza numerica. Ma, da un insieme relativamente numeroso di casi capitati all'osservazione di un unico ricercatore, può risaltare qualche aspetto clinico interessante di una forma morbosa, che certamente non è presso di noi frequentissima. Per questo, abbiamo creduto utile farne l'esteriorizzazione.

* * *

Di tutto il capitolo delle complicazioni neurologiche dell'a.p., prima dell'esposizione dei nostri casi, vorremmo riprendere soltanto, sia pure sommariamente, il lato clinico nei suoi varî quadri, nella sua evoluzione, come quello più direttamente attinente all'indole del nostro lavoro.

È noto che le manifestazioni nervose che, come si è visto, con varia frequenza appaiono in corso di a.p., possono riguardare il midollo, l'encefalo e i nervi. Nel capitolo quindi delle neuroanemie perniciose vanno distinti forme o quadri midollari, che realizzano le così dette sindromi medullo-anemiche, forme encefaliche, in cui abitualmente dominano i disturbi mentali, sindromi encefalo o psico-anemiche, forme nevritiche, per compromissione dei tronchi nervosi, sindromi polinevro-anemiche.

SINDROMI MEDULLO ANEMICHE

La possibilità di lesioni variamente combinate a carico dei cordoni antero-laterali e posteriori del midollo rende difficile la descrizione di un quadro clinico unitario e giustifica la distinzione in forme combinate postero-laterali, in cui, almeno in periodo conclamato, risultano chiaramente compromessi i

due ordini di cordoni, in forme posteriori e laterali, in cui, per tutto il decorso, la lesione appare esclusivamente, o almeno in modo nettamente prevalente, a carico rispettivamente dei cordoni posteriori o laterali. Se anche anatomopatologicamente questa distinzione non corrisponde spesso alla realtà, giacchè per lo più si tratta di lesioni veramente combinate, sia pure con prevalenza nell'uno o nell'altro sistema dei cordoni, il suo uso è giustificato dalla osservazione clinica, accanto a casi in cui è netta una compromissione combinata, di casi, sia pure meno frequenti, in cui risultano impegnati isolatamente o i cordoni posteriori o i laterali. Più discutibile, come sostiene Terzani, potrà essere invece la distinzione fra forme fruste e complete, giacchè non è facile poter stabilire quale sia il quadro completo di queste sindromi, mentre una distinzione, a carattere puramente clinico, fra forme lievi e forme gravi, ci sembra corrispondere alla realtà.

Forme combinate (postero-laterali o latero-posteriori). — I sintomi neurologici di queste forme sono quelli di una lesione combinata del midollo, in cui, accanto a segni di compromissione dei cordoni posteriori a tipo atassico-sensitivo, coesistono segni di compromissione dei cordoni laterali a tipo spastico. Dal vario intreccio di questi segni risultano sindromi varie, a seconda della predominanza dei cordoni colpiti o dell'ordine in cui vengono compromessi nel tempo. A queste appartiene la sindrome che, dall'autore che l'ha individuata nei suoi rapporti con lo stato anemico, porta il nome di Lichtheim. I segni principali che le caratterizzano riguardano la sensibilità, la motilità e i riflessi.

Alterazioni della sensibilità. — Di notevole importanza, per la precocità e la frequenza con cui compaiono, sono le alterazioni della sensibilità subbiettiva. Fra esse dominano le disestesie, sotto forma di formicolii, di intorpidimenti, di senso di fasciatura, di caldo o di freddo, di puntura, di solletico, di scossa elettrica, ecc. Meno frequentemente vengono accusati dolori folgoranti e a cintura, talora a sede ossea o muscolare. I pazienti avvertono queste sensazioni abnormi per lo più nei segmenti distali degli arti e, più frequentemente, ai superiori. A carico degli inferiori spesso viene riferita, come nella tabe, l'impressione di camminare sulla gomma o su di un tappeto. Fra le alterazioni delle sensibilità obbiettive dominano quelle della sensibilità profonda. Anche queste precoci, si manifestano con perdita di cognizione delle attitudini segmentarie e della discriminazione tattile, del senso di peso e di pressione: sopratutto importanti, per la precocità di comparsa, sono le modificazioni della sensibilità vibratoria. I disturbi delle sensibilità superficiali sono veramente modesti, in confronto a quelli delle sensibilità profonde. Talora precoci, ma in genere tardivi, si manifestano sotto forma di ipoestesia globale, termica, tattile e dolorifica e, più raramente, a tipo dissociato. Più frequenti alle estremità inferiori, hanno una distribuzione segmentaria e solo in qualche raro caso radicolare.

Alterazioni motorie. — Sono fondamentalmente di due tipi. Le une, di tipo paralitico, sono in rapporto con la compromissione della via piramidale. I pazienti accusano una diminuzione della forza muscolare più o meno marcata, sempre più spiccata a carico degli arti inferiori. Da una semplice esau-

ribilità si può passare, attraverso a fasi successive, alla paresi e infine alla paralisi, nell'ultimo stadio della malattia. Alla perdita della forza muscolare si associa di solito un certo grado di ipertono, che conferisce alla paresi un carattere spastico. Solo nel periodo terminale della malattia, la paralisi può apparire nettamente flaccida. A lato di questi disturbi motori, si hanno disturbi della coordinazione, dovuti alla compromissione delle vie cerebellari o dei cordoni posteriori: dismetria e adiadococinesia possono essere rivelate con le comuni prove, sia a carico degli arti superiori, ma sopratutto degli inferiori. L'andatura appare nettamente atassica, di tipo misto tabeto-cerebellare. Con una certa frequenza, presente il Romberg. Per quest'insieme di sintomi, variamente intrecciati, l'andatura viene ad acquistare un tipo atasso-paretospastico, che si avvicinerà di più al tipo cerebellare o tabetico, se domina il componente atassico, o al tipo della sclerosi a placche, se prevale lo spasmo.

Alterazioni dei riflessi. — I riflessi tendinei ed osteo-periostei possono essere aumentati o indeboliti e assenti, a seconda del tipo spastico o flaccido della paresi. Come per la maggior parte delle manifestazioni di questa sindrome, le alterazioni sono prevalenti, se non esclusive, a carico degli arti inferiori. In generé, i riflessi sono esagerati, ma, a differenza della maggior parte degli altri stati spasmodici, invece di aumentare col tempo, l'iperriflessia diminuisce con la progressione della malattia fino a tramutarsi in ariflessia. In questa tendenza, gli achillei precedono i rotulei. I riflessi cutanei e mucosi in genere persistono e possono scomparire solo in uno stadio inoltrato della malattia. Importante invece per frequenza, significato e persistenza il segno di Babinski bilaterale o anche unilaterale. Normali e, solo tardivamente, un po' torpidi i riflessi pupillari. Spesso presenti i riflessi di difesa e di automatismo midollare.

Oltre a questa sintomatologia fondamentale, possono osservarsi altri sintomi meno frequenti. Così vengono descritti disturbi trofici e atrofie muscolari, alterazioni delle reazioni elettriche, con ipoeccitabilità galvanica e faradica e allungamento della cronassia, compromissioni dei nervi cranici e sopratutto del III paio, disturbi sfinterici, ecc.

Questi sintomi, caratteristici di una compromissione dei cordoni posteriori ed antero-laterali, si raggruppano in modo vario e diverso a seconda degli stadi della malattia e di alcuni suoi tipi. Benchè una distinzione in stadi sia piuttosto problematica, si sogliono, almeno didatticamente, distinguere tre periodi, in cui si può dividere il decorso abituale di queste lesioni combinate del midollo. Più frequentemente, secondo il tipo che corrisponderebbe alla descrizione di Lichtheim, i segni dei cordoni posteriori precederebbero nel decorso quelli dei cordoni antero-laterali. In un primo stadio sarebbero compresi le parestesie, che spesso aprono la scena, lievi disturbi motori, sempre prevalenti agli arti inferiori, consistenti in una progressiva diminuzione delle forze e nella comparsa di disturbi della coordinazione, per cui l'andatura assume un aspetto cerebello-atassico, i disturbi della sensibilità profonda: i riflessi tendinei vivaci e la frequente presenza del Babinski indicherebbero già in questo stadio l'interessamento delle vie piramidali.

In un secondo periodo, detto anche di stato, si assisterebbe ad una accentuazione di tutti i disturbi descritti e ad una netta manifestazione delle lesioni

piramidali. La debolezza degli arti inferiori si trasforma in paraparesi e lentamente in paraplegia, a carattere nettamente spastico, per cui l'andatura, quando è possibile, presenta caratteri misti pareto-atasso-spastici. Imponenti, e qualche volta in predominio sui fatti spastici, i disturbi della coordinazione, mentre le alterazioni delle sensibilità profonde si fanno più manifeste e possono comparire lievi disturbi delle sensibilità superficiali. I riflessi tendinei degli arti inferiori, in questo periodo, possono ancora essere vivaci, ma spesso si assiste al loro progressivo indebolimento, fino all'ariflessia: anche i riflessi cutanei tendono ad indebolirsi, mentre persiste netto il Babinski. In questo periodo possono riscontrarsi sintomi che abbiamo già ricordato, come segni di compromissione dei nervi cranici, qualche disturbo sfinterico, atrofie muscolari, ecc. In un terzo periodo, terminale, all'aggravamento delle condizioni generali si accompagna quello delle condizioni neurologiche. La paraplegia da spastica diviene flaccida, i riflessi tendinei si indeboliscono progressivamente fino a scomparire. Solo il Babinski può persistere sino alla fine, costituendo, associato alla paraplegia flaccida, un elemento importante per la diagnosi. La paralisi non si limita agli arti inferiori, ma risale ai muscoli dell'addome e del torace, provocando gravi disturbi del respiro. Appaiono evidenti le atrofie muscolari, specie agli arti inferiori. Oltre le profonde, anche le sensibilità superficiali appaiono globalmente compromesse, compaiono escare, si accentuano i disturbi sfinterici, compaiono disturbi mentali e, più o meno rapidamente, sopravviene la morte, spesso per complicazioni polmonari o vescicali.

In un secondo tipo di decorso, meno frequente ad osservarsi, che porta il nome di Russel, Batten e Collier, i segni piramidali precederebbero i segni sensitivi ed avrebbero su questi il predominio nel quadro morboso. Per un lungo periodo la sindrome sarebbe caratterizzata da un lieve stato spastico con iperriflessia a carico sia degli arti superiori che degli inferiori; poi, piuttosto rapidamente, si installerebbe una paraplegia spastica con contratturre e clono del piede, movimenti atetosici delle mani, disturbi delle sensibilità sia superficiali che profonde: alla fine la paralisi diviene flaccida, con ariflessia, disturbi sfinterici, edemi, escare, cachessia e disordini mentali.

La descrizione, sia pure sommaria, della sintomatologia delle forme combinate ci permette di essere ancor più concisi nell'esposizione dei quadri isolati, posteriore o antero-laterale, con cui la compromissione midollare in corso di a. p. può, meno frequentemente, manifestarsi.

Forme posteriori o sensitive. — Oltre alla forma parestesica pura descritta da Alajouanine, da Laruelle e Massion, si possono distinguere due quadri neurologici derivanti dalla compromissione dei cordoni posteriori a seconda o meno della partecipazione delle sensibilità superficiali. Il primo tipo corrisponde al quadro tabetico, con contemporanea alterazione delle sensibilità profonde e delle superficiali, sopratutto della tattile. Il secondo si identifica col quadro descritto da Dejerine col nome di « sindrome delle fibre radicolari lunghe dei cordoni posteriori »: in esso il disordine della sensibilità è esclusivamente limitato alle sensibilità profonde.

Forme antero-laterali o motrici. — Ancor più rare delle precedenti, sono caratterizzate in tutto il loro decorso dalla predominanza assoluta dei

sintomi spastici: ipertonia, contratture, iperriflessia, Babinski, paresi o paralisi di moto. I disturbi delle sensibilità e della coordinazione o mancano del tutto o compaiono, sempre in un piano secondario, nel decorso ulteriore della malattia.

Abbiamo creduto utile di riportare, prima dell'esposizione dei nostri casi, i quadri più comuni delle complicazioni midollari nell'a. p., così come si trovano riferiti nella letteratura corrente. Ma non insisteremo mai abbastanza, d'accordo del resto con tutti gli autori che si sono occupati dell'argomento, nel sostenere la non corrispondenza di detti schemi con la realtà clinica. Non esiste un quadro tipico della malattia e tutte le sfumature fra la paralisi spinale spastica quasi pura e la tabe sono possibili. D'altra parte, se didatticamente è utile distinguere quadri combinati postero-laterali e quadri rispettivamente posteriori o laterali, l'osservazione dimostra come in genere si tratti quasi sempre di forme combinate, in cui, accanto alla compromissione dominante, magari un unico segno, un Babinski o l'alterazione della pallestesia, rivela l'impegno dell'altro sistema di fibre.

(1) CASO n. 1. — S. Donato, a. 61.

Nulla di notevole nell'anamnesi familiare e fisiologica. Nella patologica, a 9 a. tifo, a 26 bronchite, a 31 reumatismo articolare, a 28 ittero, pare ex emozione. Nega lues e malattie veneree. Da 3 a. astenia, anoressia, pallore, per cui furono praticate cure epatiche imprecisate, con buon risultato. Da oltre 6 mesi, ricaduta, con comparsa di parestesie, consistenti in sensazioni di freddo e formicolii alle mani e ai piedi.

E. O. complessivamente negativo, se si eccettua un'anemia a sfondo paglierino. Negativa anche l'obiettività del sistema nervoso.

Esame emocromocitometrico: Hb. 50; Gl. r. 2.300.000; Val. gl. 1,08; anisocitosi, poichilocitosi, con notevole macrocitosi, numerosi megalociti.

Con la terapia epatica, miglioramento notevole della crasi ematica e scomparsa delle parestesie.

CASO n. 2. — P. Gaetana, a. 33.

Nulla di notevole nei precedenti fisiologici e patologici, sia dal lato familiare che dal lato personale. Circa 5 mesi fa, la malata ha preso ad accusare astenia, anoressia e disturbi dispeptici ad andamento progressivo e a notare una anemizzazione ed una grande facilità alle emorragie (menorragie, ecchimosi per traumi anche minimi, epistassi). Successivamente, cefalea, vertigini, edemi agli arti inferiori e parestesie in forma di formicolii agli arti inferiori e alle mani. Per quest'insieme di disturbi la paziente ricovera in clinica.

E. O.: Gli unici dati obbiettivi sono costituiti dal pallore intenso, dalla succolenza dei tessuti, dalla glossite. Completamente negativo l'e. o. del sistema nervoso.

Esame emocromocitometrico: Hb. 27; Gl. r. 900.000; Val. gl. 1,50; aniso e poichilocitosi, rari megalociti, qualche megaloblasto.

---

(1) L'esposizione della casistica, per ovvie ragioni di brevità, si limita alle principali notizie anamnestiche e ai dati fondamentali positivi dell'e. o. in genere e di quello del sistema nervoso in specie. Delle ricerche vien solo riportato l'esame emocromocitometrico all'ingresso e qualche altro dato in stretta attinenza al quadro morboso. In tutti i malati, l'esame del succo gastrico depose per un'anacloridria completa anche sotto stimolo istaminico: in quasi tutti, specie per i più recentemente osservati, fu eseguita la puntura sternale, che diede un reperto tipico per a. p.: in tutti fu seguito, sotto la terapia, il comportamento dei reticolociti, che, con la ripresa della crasi ematica, suggellò la diagnosi di a. p.

Con la terapia epatica la malata migliorò la sua crasi ematica, che raggiunse valori normali dopo poco più di un mese. Anche le parestesie scomparvero, cosicchè la malata potè essere dimessa in buone condizioni generali.

In seguito la paziente è andata soggetta ad aggravamenti e a remissioni, in coincidenza con la sospensione e la ripresa della terapia. In fase di peggioramento fu ricoverata nella nostra clinica dopo 2, 5 e 6 anni.

In occasione dell'ultimo ricovero, a 6 anni di distanza dal primo, obbiettivamente risultavano, oltre una cospicua anemizzazione a sfondo paglierino, i segni di una glossite ed una lieve epatosplenomegalia. Anche questa volta, il sistema nervoso era praticamente muto, ma, a differenza delle precedenti, si osservava una lieve iperriflessia tendinea, sopratutto evidente agli arti inferiori.

Esame emocromocitometrico: Hb. 24; Gl. r. 1.040.000; Val. gl. 1,20; macrocitosi ipercromica, rari megaloblasti.

Esame oculistico: al fundus in O. O., papilla pallida, sfumata, con vasi venosi molto tortuosi e dilatati.

CASO n. 3. — L. Abele, a. 58.

Negative anamnesi familiare e fisiologica. A 13 a., tifo, a 40, lieve pleurite D. Da una diecina di anni ha preso ad accusare gonfiore e senso di peso all'epigastrio, specie dopo il pasto serale: non pirosi, nè dolori. Da un anno questi disturbi, che prima erano saltuari, si sono fatti più frequenti, mentre il paziente è andato astenizzandosi e anemizzandosi: insieme nausea e periodi di diarrea. Anche le capacità lavorative sono andate diminuendo, cosicchè da un mese il paziente non lavora più. Circa due mesi fa, segni di glossite e aumento dell'anoressia e dell'anemia. Il malato accusa ora un indebolimento generalizzato, sopratutto agli arti inferiori, per cui a stento riesce a camminare ed a tenersi in piedi: insieme ha notato diminuzione della sensibilità al palmo delle mani ed alle piante dei piedi, che, a suo dire, sembra poggino sul velluto.

E. O.: Oltre al reperto di una grave anemia, l'e. o. risulta negativo. A carico del sistema nervoso si nota una notevole diminuzione dei riflessi achillei, che sono appena provocabili.

Esame emocromocitometrico: Hb. 35; Gl. r. 1.115.000; Val. gl. 1,59; aniso e poichilocitosi.

Con la terapia epatica, oltre ad un miglioramento notevole della crasi ematica e delle condizioni generali, scomparsa delle parestesie: invece nessuna modificazione sensibile dei riflessi.

CASO n. 4. — T. Ersilia, a. 60.

Negative l'anamnesi familiare e la fisiologica. Nella patologica, dai 19 ai 44 anni menorragie e metrorragie, dovute probabilmente a fibroma uterino di cui poi venne operata. Solo da 4 mesi ha incominciato a notare un cambiamento di colorito del volto, che si faceva pallido e la comparsa di un'astenia progressiva: insieme senso di bruciore alla lingua. Dall'inizio di questi disturbi, la paziente avverte, anche in estate, senso di freddo alle gambe, dolori e, specie alla notte, formicolii sempre agli arti inferiori. Non percepisce bene la conformazione del terreno.

E. O.: Notevole pallore della cute e delle mucose visibili. Dal punto di vista neurologico, nulla a carico dei nervi cranici. Sensibilità tattile e termica alle gambe normali, discreta iperestesia dolorifica. Normali le sensibilità profonde e la reflettività.

Esame emocromocitometrico: Hb. 50; Gl. r. 1.700.000; Val. gl. 1,47; anisocitosi, anisocromia, megalocitosi, rari megaloblasti.

Con la terapia epatica, miglioramento notevole della crasi sanguigna, scomparsa dei dolori, del senso di freddo e delle parestesie alle gambe.

Per circa un anno, la malata stette discretamente bene, pur non curandosi che molto saltuariamente. Ma, da qualche mese, la sintomatologia si è in modo graduale ripresentata al completo, questa volta accompagnandosi anche a disturbi psichici, consistenti soprattutto in una notevole diminuzione della memoria, specie per gli avvenimenti lontani.

All'e. o. in questo esame, oltre ad un cospicuo stato anemico e all'accennata diminuzione della memoria, null'altro di notevole.

Esame emocromocitometrico: Hb. 63; Gl. r. 1.700.000; Val. gl. 1,85.

Con terapia epatica a forti dosi, notevole miglioramento della crasi sanguigna e delle condizioni psichiche.

Caso n. 5. — M. Vincenzo, a. 65.

Nulla di notevole nell'anamnesi familiare, nella fisiologica, e nella patologica remota. La patologica prossima inizia 3 anni fa con vomiti saltuari, che insorgevano specie dopo l'ingestione di liquidi, senza dolori nè senso di ripienezza gastrica, vomiti liquidi, giallicci, a volte con residui alimentari: insieme, ripugnanza notevole per la carne, diminuzione delle forze, pesantezza alle gambe, astenia profonda, tanto da dover abbandonare il lavoro. A distanza di un anno, comparsa anche di edemi alle palpebre ed ai malleoli. Dopo un miglioramento transitorio, il malato ricadde nelle condizioni precedenti: comparivano anche, nella stazione eretta, dei capogiri, per cui il paziente non usciva di casa se non accompagnato. Intanto la cute si faceva sempre più pallidà e gialliccia. Da poco più di un anno il malato accusa crampi dolorosi in corrispondenza dello sterno, più verso S., come senso di morsa, insorgenti specie dopo il cammino o qualche sforzo, con irradiazione alla spalla S.: il paziente deve star fermo perchè la dolorosa sensazione cessi. Inoltre, spesso, senso di palpitazione, specie durante il cammino. Per questo il malato sta da qualche tempo in riposo quasi assoluto. Ciò nonostante accusa sempre pesantezza agli arti inferiori, senso di freddo alle mani ed ai piedi e formicolii specie alle dita della mano S.

E. O.: Se si eccettua l'anemia, praticamente negativo, anche dal punto di vista neurologico.

Esame emocromocitometrico: Hb. 50; Gl. r. 1.755.000; Val. gl. 1,44; notevole aniso e poichilocitosi, con macrocitosi ipercromica.

Miglioramento notevole della crasi sanguigna e delle condizioni generali con cure epatiche. Anche le parestesie sono notevolmente diminuite.

Il malato rientra in clinica dopo circa tre anni da che ne era stato dimesso. In questo periodo ha continuato saltuariamente cure epatiche stando discretamente bene. Circa quattro mesi fa, comparsa di una diarrea che lo astenizzò moltissimo, tanto da costringerlo a letto. Fece iniezioni di estratti epatici, ma senza risultati, cosicchè chiede ricovero in clinica.

Esame emocromocitometrico: Hb.36; Gl. r. 1.885.000; Val. gl. 1; aniso e poichilocitosi con macrocitosi ipercromica.

Esame oculistico: Al fundus in O. O., papilla pallida, specie dal lato temporale.

Il malato accusa durante la degenza in clinica formicolii agli arti inferiori. Scarsa ripresa ematica, nonostante una terapia a fondo.

In questo primo gruppo di cinque malati il sintomo dominante era rappresentato dalle parestesie. Sulla frequenza di questo segno, in genere precoce, tutti gli autori sono d'accordo: Morawitz, Schilling e Curschmann lo trovano presente nell'80-90 %, Bremer nel 100 %, Goldhamer nel 90 % dei casi di mielosi funicolare. Benchè qualche autore, come Collier, non voglia riconoscere alle parestesie il significato di una compromissione midollare, e le consideri come uno degli effetti dell'anemia, in genere si è invece abbastanza d'accordo nel ritenere questo segno come il primo accenno della lesione spinale, anche perchè di solito nelle anemie non perniciose non si hanno parestesie e queste possono comparire nella malattia di Biermer, quando la crasi ematica non è molto alterata. Anzi sul valore diagnostico di questo sintomo si è molto insistito e Cadwalader è arrivato a dire che la comparsa di formicolii e di intorpidimenti in soggetti dai 35 ai 50 anni impone un esame di sangue.

Nella letteratura sono riportati casi, come quello di Alajouanine, in cui tutto il quadro neurologico si limitava alla comparsa di parestesie. Anche nel nostro malato n. 1, l'unico disturbo riferito consisteva in formicolii e sensazioni abnormi di freddo alle mani e ai piedi. Per lo meno durante il periodo della nostra osservazione, l'obbiettività neurologica era negativa, ma non sappiamo se, nel decorso ulteriore della malattia, sia comparso qualche segno obbiettivo di lesione spinale.

In genere però, oltre alla maggioranza dei casi, in cui le parestesie aprono un quadro neurologico che poi si completerà, a questo disturbo della sensibilità subbiettiva, si accompagnano anche altri segni più o meno sfumati, che parlano per una compromissione dei cordoni posteriori o laterali. Così anche nei nostri casi n. 2, 3, 4, 5. Nel caso n. 2, oltre ad un aumento dei riflessi tendinei, a carico degli arti inferiori il reperto del fundus oculi parlava per una lesione incipiente del III paio. Nel caso n. 3 invece gli achillei risultavano appena provocabili. Nel caso n. 4 comparivano successivamente disturbi psichici, consistenti sopratutto in diminuzione della memoria. Nel caso n. 5 infine, a qualche distanza dalla prima osservazione era dimostrabile una lesione del nervo ottico. Questa concomitanza o successione di segni neurologici conferma, anche a nostro modo di vedere, il significato delle parestesie nel quadro complesso delle manifestazioni nervose in corso di a. p.

L'occasione che abbiamo avuto di riesaminare alcuni di questi malati a distanza varia di tempo, anche dopo 6 a., ci permette qualche considerazione dal punto di vista prognostico. Di fronte ad un anemico pernicioso che presenti delle parestesie quale prognosi dobbiamo fare? Dobbiamo prospettarci e prospettare la non indifferente probabilità di una complicazione neurologica, i cui limiti non sono prevedibili, o possiamo dare al segno, sia pure con le dovute riserve, una prognosi non grave? In realtà in tre dei nostri casi, che in occasione di ricadute, sono ricapitati al nostro esame, a distanza anche di varî anni, non abbiamo potuto osservare un'estensione del quadro neurologico, col decorso che in genere viene riferito. Nelle ricadute, ricomparivano le parestesie, che avevano ceduto, col miglioramento delle condizioni ematologiche, alla terapia epatica e, al massimo, era evidenziabile qualche altro segno neurologico, come una compromissione del nervo ottico, una certa iperriflessia, qualche disturbo psichico. In nessuno di questi tre casi si assistette ad una progressione della lesione spinale, secondo i quadri descritti. Fu l'effetto della terapia, quasi sempre del resto non sistematicamente continuata, o il decorso spontaneo della malattia comunque si sarebbe limitato, insieme a qualche altro segno modesto, ai soli disturbi subbiettivi della sensibilità? Non siamo in grado di rispondere a questa domanda. Comunque sembra certo, in base a questa casistica, che alle parestesie non si debba sempre attribuire una prognosi grave e che la possibilità di forme parestesiche più o meno pure sia tutt'altro che eccezionale.

Caso n. 6. — D. Andrea, a. 43.

Nulla nell'anamnesi familiare. Nella fisiologica, abuso di vino e di tabacco ed esposizione, per motivi di lavoro, alle intemperie ed all'umidità. Nella patologica remota, malaria a 12 a., a 21, pleurite, a 23, sciatica D., a 24, infezione neisseriana e, quasi con-

temporaneamente, ulcere veneree con adenopatia inguinale, a 30. sciatica, questa volta a S., a 32, di nuovo sciatica a D. Da circa 13 a., spesso senso di acidità in gola, senso di peso all'epigastrio dopo i pasti e, spesso al mattino, vomiti di liquido biancastro o talora alimentari. Da circa 14 a., il paziente dice di essere pallido e di soffrire di periodi di astenia: i medici che lo visitavano parlavano di anemia e gli consigliavano cure imprecisate. Quattro anni fa, cominciò a non avvertire bene gli odori, fino a che si instaurò anosmia completa, dai medici attribuita alle condizioni anemiche. Questo stato rimase invariato, fino ad un anno fa, quando, in coincidenza di un'abbondante libagione, il malato ebbe a lamentarsi di cefalea intensa, vertigini, formicolii alla punta delle dita dei piedi, che persistettero nei giorni seguenti, estendendosi successivamente fino alle ginocchia. Contemporaneamente il paziente accusava qualche disturbo nella deambulazione: aveva talora sensazione di camminare su di un tappeto, oppure avvertiva, anche calzato, le minime asperità del terreno: la deambulazione non pare fosse più difficile al buio. Il malato andò così avanti fino a circa otto mesi fa, quando notò un aggravamento dell'astenia e dell'anemia e la comparsa di edemi ai piedi e di dispnea da sforzo. Successivamente, diminuzione dell'appetito, comparsa di febbricole vespertine, senza brividi nè sudori, ed estensione delle parestesie alle cosce ed al tronco, fino alla cintola: il malato notava anche che la sensibilità tattile nelle regioni suddette andava indebolendosi. In questi ultimi tempi, l'astenia si è andata accentuando, sì da impedirgli la deambulazione e la stazione eretta prolungata. Appetito scarso, alvo tendente alla stipsi. In quanto alla diuresi, il malato sente il bisogno di urinare, ma ha perso completamente la sensibilità dell'uretra, non avvertendo il passaggio dell'urina, e, quindi, nè il principio nè la fine della minzione. Da un anno il potere sessuale è notevolmente diminuito.

E. O.: L'obbiettività, oltre alla constatazione di un'anemia di alto grado e di una epatosplenomegalia discreta, si limita al sistema nervoso. Il malato si trova in uno stato di notevole agitazione, con idee fisse e deliranti. Diminuita notevolmente la forza a carico degli arti inferiori, per cui il paziente riesce solo per breve tempo a mantenere gli arti sollevati dal piano del letto. Le masse muscolari sono ipotoniche e ipotrofiche. Dismetria e atassia evidenti a carico degli arti inferiori con le varie prove. L'andatura è di tipo pareto-atassico. Non Romberg. La sensibilità profonda, oltre a qualche incertezza nel senso di posizione, non sembra compromessa: normale la pallestesia. A carico delle sensibilità superficiali, non si nota che una modica iperestesia tattile, sempre agli arti inferiori, più evidente alla faccia interna delle gambe. A carico dei riflessi tendinei ed osteoperiostei, iperriflessia agli arti superiori, iporiflessia agli arti inferiori: abolito l'achilleo di S. Normali i riflessi cutanei. Non Babinski.

Esame emocromocitometrico: Hb. 20, Gl. r. 1.000.000; Val. gl. 1; poichilo anisocitosi con diversi macrociti ipercromici.

Esame elettrodiagnostico agli arti inferiori: modica ipoeccitabilità galvanica e faradica.

Sotto terapia, miglioramento notevole delle condizioni generali, della crasi sanguigna e dello stato neurologico. Il paziente ha ripreso quasi del tutto le sue forze; è in grado di camminare speditamente. Solo nell'andatura si può rilevare ancora qualche sfumatura atassica. Le varie prove invece per rivelare un'incoordinazione o una dismetria riescono negative. I riflessi si sono normalizzati: solo persiste ancora l'abolizione del riflesso achilleo di S.

CASO N. 7. — C. Luigi, a. 35.

Nulla nell'anamnesi familiare e fisiologica, se si eccettua una vita disagiata in zona malarica. Fino all'inizio dell'attuale malattia, pare abbia sempre goduto ottimà salute. La malattia in corso è incominciata in modo così lento e graduale, che è impossibile determinarne esattamente il principio. I primi disturbi avvertiti dal paziente, che è stato sempre piuttosto pallido di carnagione, consistenti in senso di spossatezza e di facile stancabilità muscolare, in qualche nausea dopo i pasti, risalgono a circa 3 a. fà. In quell'epoca pare che il pallore del viso si accentuasse e prendesse una sfumatura paglierina: la debolezza muscolare era più spiccata agli arti inferiori. Dopo qualche mese di questa sintomatologia, in seguito ad un trauma che lo costrinse al riposo per due mesi, il paziente dovette abbandonare le fatiche del suo mestiere, essendogli impos-

sibile il cavalcare, data la grande debolezza. Avvertiva parestesie agli arti inferiori, pesantezza ai piedi, le ginocchia non lo reggevano più in sella. All'addome, senso come di stringimento doloroso, che si irradiava a fascia anche al dorso. Sia per questa debolezza, sia per una certa incertezza che si andava accentuando, anche la deambulàzione diveniva sempre più difficile: possibile e discretamente spedita su terreno liscio, riusciva difficile su di un terreno accidentato: il malato non poteva camminare sui ciottoli, le asperità del terreno anche piccole lo facevano incespicare e cadere. Non disturbi della sensibilità. Per circa un anno il riposo assoluto, una buona alimentazione, l'uso di fegato per os e di ricostituenti gli procurarono qualche lieve transitorio miglioramento. Per questo riprese saltuariamente il lavoro come bracciante, per quel poco che le sue scarse forze gli permettevano. Da circa un mese, comparsa di parestesie, prima alle dita delle mani e poi a tutti gli arti superiori. Dall'inizio dei disturbi, difficoltà nella masticazione, per dolore e bruciore alla lingua e alle gengive. Diminuito e quasi abolito il potere sessuale. Alvo e minzione normali.

E. O.: Praticamente negativo a carico dei vari organi e apparati, se si eccettuano un'anemia di alto grado ed una glossite atrofica. Per quanto si riferisce al sistema nervoso, si hanno i seguenti reperti. Lieve diminuzione della forza, rilevabile soprattutto a carico degli arti inferiori, dove si nota una netta ipotonia muscolare. Evidente incoordinazione, sopratutto nei movimenti fini degli arti superiori e dismetria nelle varie prove a carico degli arti inferiori. L'andatura è titubante, a gambe un po' divaricate, con accenno a tallonamento. Romberg presente. Le sensibilità superficiali sono normali, come pure le profonde, ove si eccettui una certa diminuzione della pallestesia a carico degli arti inferiori. I riflessi cutanei appaiono in ordine, come gli osteoperiostei ed i tendinei degli arti superiori: invece sono assenti bilateralmente i rotulei e gli achillei.

Esame emocromocitometrico; Hb. 50; Gl. r. 2.250.000; Val. gl. 1,13; anisocitosi con macrocitosi ipercromica.

Con l'epatoterapia la crasi ematica è andata rapidamente migliorando e con essa le condizioni generali. Anche i disturbi neurologici si sono notevolmente ridotti, solo residuando per qualche tempo l'ariflessia tendinea. Insistendo col fegato, anche i riflessi sono ricomparsi ed il malato riferisce dopo qualche tempo che le sue funzioni sessuali sono ritornate alla norma.

Caso n. 8. — T. Angelina, a. 52.

Anamnesi familiare e fisiologica negative. Così pure la patologica, fino a due anni fa, quando sono comparsi dolori modici localizzati all'epigastrio, senza ritmo o coincidenze: insieme anoressia, astenia, pallore, modico dimagramento, che sono andati progressivamente aumentando. Un anno fa, febbre di tipo imprecisato, durata 3-4 mesi. Circa 2 mesi fa, forma influenzale, durata una quindicina di giorni. Dopo questa, diminuzione della forza agli arti inferiori, difficoltà nella deambulazione e persino nella stazione eretta, tanto che la malata ha passato questo ultimo periodo quasi sempre a letto, aiutandosi col bastone per muovere pochi passi. Questa debolezza è andata progressivamente aumentando, tanto da costringerla a ricoverare in clinica.

E. O.: Negativo, oltre alla constatazione di un'anemia di altissimo grado. Dal punto di vista neurologico, a carico degli arti superiori, motilità, sensibilità e rifleftività in ordine. A carico degli inferiori, sensibile diminuzione della forza bruta, ipotonia muscolare, e, nelle varie prove, evidente dismetria. L'andatura è nettamente atassica. Sensibilità superficiali normali: fra le profonde alterato il senso di posizione e ipopallestesia. I riflessi tendinei sono provocabili, ma debolissimi.

Esame emocromocitometrico: Hb. 49; Gl. r. 1.620.000; Val. gl. 1,53; notevole aniso e poichilocitosi.

Durante il ricovero in clinica, con l'epatoterapia, si è assistito ad una rapida ripresa delle condizioni ematiche e generali. In quanto ai segni neurologici, in corso di trattamento, sono comparse parestesie, sia agli arti superiori che agli inferiori, che però successivamente si sono dileguate. Alla fine della cura, prima di essere dimessa, la malata presentava un'andatura pressochè normale ed anche le prove per l'atassia e la dismetria risultavano negative.

CASO n. 9. — L. Giovanni, a. 53.

Anamnesi familiare e fisiologica negative. Nella patologica, a 3 a., morbillo, a 18, infezione febbrile durata tre mesi, diagnosticata per gastroenterite, a 27, ed a 33, blenorragia. Il malato dice di essere stato successivamente in perfetto stato di salute, fino a pochi mesi fa, quando ha preso ad accusare lieve cefalea, insolita svogliatezza, senso di grave prostrazione, qualche capogiro ed una febbricola irregolare. Successivamente, qualche vomito di un liquido giallo verdastro e, saltuariamente, diarrea. Intanto il malato constatava un'anemia che andava rapidamente progredendo e accusava senso di bruciore in bocca.

E. O.: Individuo in condizioni generali scadenti, notevolmente anemizzato. Negativo l'e. o. dei vari organi ed apparati, se si eccettua una discreta epatomegalia, senza speciali caratteri. Dal punto di vista neurologico, oltre ad un certo disturbo della memoria e ad una psiche non completamente orientata, si nota solo un'ipotonia muscolare generalizzata e l'assenza di ambedue i riflessi achillei.

Esame emocromocitometrico: Hb. 17; Gl. r. 1.010.000; Val. gl. 0,85.

Sotto terapia epatica, la crasi sanguigna in breve si regolarizzava e riprendevano le condizioni generali: persisteva invece l'ariflessia tendinea.

CASO N. 10. — B. Umberto, a. 55.

Nulla nell'anamnesi familiare e nella fisiologica, ove si eccettui un discreto abuso di vino e di liquori e la permanenza, per ragioni di lavoro, in Cina, in Asia Minore e in Africa dove erano endemiche malaria, dissenteria, tripanosomiasi. Nella patologica, a 24 a., in Indocina, probabile infezione malarica. Da allora, ogni tanto, periodi febbrili dello stesso tipo. Sui 33 a., sintomatologia addominale violenta, con dolori a tipo colico, diarrea liquida con sangue e muco, durata sei mesi e diagnosticata per enterocolite: da allora, spesso irregolarità dell'alvo. Sui 37 a., durante il servizio militare, constatazione di un'anemia, pare di notevole grado. Sui 53 a., probabile reumatismo articolare acuto. Verso la metà e la fine dell'anno scorso, due periodi con dolori colici, premiti e diarrea muco sanguinolenta. Da sei mesi circa, detti disturbi sono scomparsi, ma è insorta di nuovo astenia, con pallore evidente, dimagramento, vertigini, obnubilamenti e persino transitorie perdite di coscienza.

E. O.: Anemia di notevole grado, glossite, ed una sensibile epatosplenomegalia. Dal punto di vista neurologico, l'esame è negativo, ove si eccettui la mancanza del riflesso achilleo di S.

Esame emocromocitometrico: Hb. 20; Gl. r. 1.060.000; Val. gl. 1; aniso e poichilocitosi.

Con la terapia epatica, la crasi sanguigna è notevolmente migliorata. Persiste sempre l'ariflessia achillea S.

CASO N. 11. — G. Giuseppina, a. 48.

Anamnesi familiare e fisiologica negative, se si eccettua che l'unico figlio pare sia affetto da tbc. polmonare. Nella patologica, a 12 a., intervento per ipertrofia della tiroide, che pare desse fatti di compressione. Dai 41 ai 45 a., menorragie e metrorragie, pare dovute a prolasso uterino, in seguito alle quali la paziente pare si sia molto anemizzata: per questo, a 45 a., fu eseguita un'isteropessi forse con castrazione, giacchè da allora le mestruazioni cessarono. In seguito, è stata bene fino a circa 3 mesi fa, quando ha preso ad accusare astenia, anoressia, nausee, anemizzazione ad andamento progressivo. Da una ventina di giorni, frequenti deliqui. Negli ultimi tempi la malata avverte senso di bruciore in bocca.

E. O.: Nulla a carico dell'e. o. generale e dei vari organi e apparati, ove si eccettui l'alto grado di anemizzazione e una lieve epatosplenomegalia. A carico del sistema nervoso, nulla, oltre a riflessi rotulei e achillei debolissimi e difficilmente provocabili.

Esame emocromocitometrico: Hb. 25. Gl. r. 1.020.000; Val. gl. 1,20; megalocitosi ipercromica.

Dopo una settimana di intensa terapia epatica per via parenterale, si constata la scomparsa bilaterale dei riflessi patellari e achillei e una diminuzione della pallestesia a carico degli arti inferiori e specie del S. Si insiste con la terapia a forti dosi, in asso-

ciazione ad iniezioni intramuscolari ed endovenose di preparati di vitamina B. Dopo due mesi, è ricomparso, sia pur debole il riflesso rotuleo a D., mentre sono sempre assenti il rotuleo S. e gli achillei.

Caso n. 12. — R. Francesco, a. 65.

Nulla nell'anamnesi familiare e nella fisiologica, come pure nella patologica remota, se si eccettua sui 15 a. un'affezione esantematica di tipo imprecisato. Non lues nè malattie veneree. Circa un anno fa, il paziente, che da qualche tempo si era accorto di essere impallidito, incominciò a notare edemi agli arti inferiori, al mattino quando si svegliava; contemporaneamente astenia, soprattutto spiccata agli arti inferiori, e dolenzia alle regioni lombari. Due mesi dopo l'inizio di questi disturbi, comparsa di edemi al volto. In questo periodo pare che anche la quantità giornaliera di urina fosse diminuita; un'analisi delle urine riuscì però negativa. Mai cefalea, non disturbi visivi nè cardiorespiratori.

E. O.: L'obbiettività si limita alla constatazione di un'anemia di discreto grado, di una succulenza dei tegumenti e di una notevole epatomegalia. Per quanto si riferisce al sistema nervoso, tutto si limita ad una iperriflessia tendinea ed osteoperiostea agli arti superiori ed alla mancanza bilaterale dei riflessi achillei.

Esame emocromocitometrico: Hb. 62; Gl. r. 2,680; Val. gl. 1,19.

Esame oculistico: Al fundus in O.O. piccola chiazzetta biancastra di retinite, lungo il decorso dei vasi retinici, specie fra la papillea e la macula; in O. D. antica chiazza emorragica, lungo la vena temporale inferiore.

Con la terapia epatica, scomparsa dello stato subedematoso, miglioramento notevole dell'anemia e delle condizioni generali. Persiste invece la mancanza dei riflessi achillei.

In questo gruppo di sette malati, i segni neurologici parlavano per una compromissione dei cordoni posteriori, mentre, clinicamente almeno, non si aveva la dimostrazione certa di una lesione antero-laterale. In più di un malato, tutta l'obbiettività si limitava all'abolizione di qualche riflesso, mentre, il resto dell'e. o. neurologico risultava negativo. Non sappiamo però se, successivamente al periodo della nostra osservazione, che per lo più si è protratta per qualche mese, il quadro neurologico si sia arricchito, magari in coincidenza con la soppressione della terapia, di qualche segno piramidale. Anche con questa riserva, in base all'obbiettività al momento dell'esame ed alla considerazione che spesso si trattava di una sintomatologia iniziata da tempo, che non sembrava in fase di evoluzione, abbiamo creduto di considerare questi casi nel quadro delle forme almeno clinicamente posteriori. È noto anche dai controlli anatomopatologici come le compromissioni dei cordoni posteriori siano più frequenti di quelle dei cordoni antero-laterali e precedano queste nel tempo. Anche nella casistica di Goldhamer, Bethell, Isaacs e Sturgis, i segni a carico dei cordoni posteriori dominano nettamente in frequenza quelli dei cordoni antero-laterali. In genere però, accanto ai primi, vengono descritte almeno sfumature che parlano per una compromissione piramidale, cosicchè, nell'insieme, si tratta quasi sempre di forme combinate. Così nella letteratura non sono riportate che piuttosto raramente forme esclusivamente posteriori, almeno dal lato clinico. Il fatto che noi abbiamo potuto raccoglierne qualche caso potrà essere dovuto a pura combinazione, a meno che non intervengano in questa relativa frequenza speciali condizioni nosologiche o di decorso, forse in rapporto, come vedremo, alla terapia.

Caso n. 13. — C. Domenico, a. 50.

Nulla nell'anemnesi familiare e fisiologica. Nella patologica, a 35 a., periodo accessuale febbrile, passato per malaria. Da 8 mesi, senso di astenia sempre più profondo,

anoressia, stipsi e anemizzazione progressiva: insieme accessi febbrili, preceduti da brivido e seguiti da sudorazione. talora a tipo terzanario, scarsamente influenzati dal chinino. Da 3 mesi, succulenza del viso ed edemi serali alle gambe.

L'e. o. dimostra, oltre ad un'anemia di altissimo grado a sfondo paglierino, una notevole splenomegalia. Dal punto di vista neurologico, l'obbiettività è praticamente negativa, ove si eccettui un'iperriflessia tendinea ed osteoperiostea di alto grado, più evidente a carico dgli arti inferiori, dove bilateralmente sono provocabili riflessi sovrarotulei e controlaterali degli adduttori e una netta diminuzione della pallestesia alle gambe.

Esame emocromocitometrico: Hb. 27; Gl. r. 940.000; Val. gl. 1,42; numerosi megalociti, rari megaloblasti.

Sotto terapia epatica, ripresa della crasi sanguigna e delle condizioni generali. I riflessi, sempre vivaci, sono nettamente diminuiti, in confronto all'esame precedente.

CASO N. 14. — S. Teresa, a. 60.

Anamnesi familiare e fisiologica negative. Nella patologica, a 16 a., infezione intestinale imprecisata, a 30 a., malaria. Da 4 a. ha cominciato a notare astenia, parestesie, in forma di formicolii e, qualche volta, dolori folgoranti agli arti inferiori. Da allora fino ad oggi, questa sintomatologia si è andata aggravando, comparendo anche uno spasmo a carico degli arti inferiori e formicolii anche ai superiori. Per l'astenia notevole agli arti inferiori, la malata, da 4 mesi, non può camminare. Per questo ricoverò 3 mesi fa in Clinica Neuropatologica, dove le venne riscontrata una anemia di 1.030.000 gl. r. con megaloblasti e megalociti. Con un trattamento epatico intenso, i gl. r. salirono a 4.500.000 e scomparvero megaloblasti e megalociti. La sintomatologia nervosa però restava immutata e la malata veniva trasferita in Clinica Medica.

L'e. o. riguarda esclusivamente il sistema nervoso, dato che, al momento dell'esame la crasi sanguigna è pressochè normale. Dal punto di vista psichico, la malata, che presenta una psiche torpida con qualche periodo confusionale, è in uno stato depresso: si lagna continuamente di parestesie e di dolori agli arti inferiori. Il tono muscolare appare aumentato. L'andatura, possibile solo a malata sorretta, rivela un carattere pareto-spastico. Le sensibilità superficiali e profonde non sembrano compromesse. Riflessi osteoperiostei e tendinei vivaci. Non Babinski.

Esame emocromocitometrico: Hb. 84; Gl. r. 4.200.000; Val. gl. 1.

Il breve periodo, in cui la paziente rimase degente in Clinica, non permise di apprezzare modificazioni della sintomatologia.

CASO N. 15. — T. Pietro, a. 59.

Nulla nella anamnesi familiare e nella fisiologica, ove si eccettui un certo abuso di vino. Nella patologica remota: nei primi mesi di vita, convulsioni di tipo non ben precisato, cessate senza residui; a 18 a., blenorragia. Dall'età di 30 a., soffre di emorroidi, con frequenti perdite di sangue. L'anamnesi patologica prossima inizia circa un anno fa, con anoressia, specie per la carne, digestioni laboriose, anemizzazione progressiva: non acidità o bruciori, ma senso di peso e solo qualche dolore in regione gastrica. Insieme, il paziente notava una progressiva diminuzione della forza muscolare, specie agli arti inferiori, che in breve rese impossibile la deambulazione e costrinse in questi ultimi mesi il paziente in letto. Il malato non riusciva a mettersi in piedi dalla posizione seduta, stentava a salire le scale, aveva un'andatura come un ubriaco, specie all'oscuro, ove il camminare diveniva quasi impossibile, avvertiva sensazioni abnormi del terreno. Insieme, parestesie, formicolii e punture, ai piedi e alle mani, specie ai polpastrelli, senso di secchezza e di bruciore in bocca, obnubilamenti fugaci della vista, ronzii alle orecchie. Saltuariamente, dolori folgoranti agli arti inferiori, che il malato riferisce come scosse elettriche. Da qualche tempo, avverte anche disturbi della parola che è incerta, poco chiara e un po' strascicata, con qualche ripetizione e trasposizione di sillabe. Da un anno, completamente spenta la vis sessuale, ma non l'animus. In questo periodo, deperimento di 6-8 Kg.; quasi completamente cessate le perdite emorroidarie. In questi ultimi tempi, disturbi della minzione: impossibilità momentanea di urinare, perdita involontaria di piccole quantità di urine. Oltre a ciò, anche le condi-

zioni psichiche del malato sono andate modificandosi: incertezza nel ricordo dei fatti, qualche fugace allucinazione, stato di euforia in contrasto con le condizioni soggettive e obbiettive.

All'e. o. si notano un cospicuo pallore della cute e delle mucose, e una discreta epatosplenomegalia. Oltre a questo, l'obbiettività riguarda esclusivamente il sistema nervoso. Dal punto di vista psichico, il malato non è perfettamente orientato e spesso non risponde a senso alle domande che gli vengono rivolte; non ricorda bene i fatti, anche relativamente prossimi, ha qualche allucinazione e in genere si trova in uno stato di euforia in contrasto con le sue condizioni. La parola è poco chiara, strascicata, qualche volta con ripetizioni e trasposizioni. Masse muscolari ipotoniche, ipotrofiche, dolenti alla palpazione, come è dolente la pressione sui tronchi nervosi specie delle gambe. Ipereccitabilità meccanica dei muscoli: mioedema spiccato. Notevole diminuzione della forza muscolare, specie agli arti inferiori, tanto che il paziente non può sorreggersi in piedi: impossibile quindi esaminare l'andatura. A carico degli arti superiori, lieve dismetria e adiadococinesia, specie a S. Incertezza e dismetria anche a carico degli arti inferiori, che si accentuano a occhi chiusi. Sensibilità superficiali abbastanza in ordine, ove si eccettui una lieve ipoestesia tattile e dolorifica. Fra le profonde, compromesso il senso di posizione agli arti inferiori. Riflessi tendinei ed osteoperiostei normali agli arti superiori. Agli inferiori, iperriflessia marcata dei rotulei, specie a S., con riflesso controlaterale degli adduttori: assente invece il riflesso achilleo di D. Riflessi cutanei normali se si eccettua il Babinski a D.

Esame emocromocitometrico: Hb. 48; Gl. r. 1.490.000; Val. gl. 1,6; anisocitosi, poichilocitosi, rari megalociti.

Esame elettrodiagnostico: ipoeccitabilità galvanica e faradica in ambedue gli arti inferiori; normale la formula.

Dopo circa 2 mesi di degenza in Clinica, sotto terapia epatica, il paziente era notevolmente migliorato nelle condizioni generali e nella crasi sanguigna. Dal punto di vista neurologico, la paresi era scomparsa, cosicchè il paziente era in grado di sorreggersi in piedi e di camminare, sia pure con un'andatura un po' incerta. Persistevano invece la lieve adiadococinesia all'arto superiore S. e l'atassia alle varie prove agli arti inferiori, specie al S. Sempre esagerati i riflessi rotulei e più il S., sempre assente l'achilleo di D. Invece scomparso il segno di Babinski a D. Cessati, fin dai primi giorni di ricovero, i disturbi sfinterici.

Rientrato in Clinica, dopo oltre un anno, il malato riferisce che gradualmente sono ricomparsi i disturbi digestivi, la debolezza generale, specie agli arti inferiori, la anoressia, il peso epigastrico, le digestioni laboriose, la cefalea, le fugaci sensazioni di obnubilamento, un progressivo pallore. Per la debolezza agli arti inferiori, il malato stenta ad alzarsi da seduto, a salir le scale, ha una certa incertezza nella deambulazione, più manifesta al buio, tanto da sentir bisogno di appoggio. Da qualche mese, non si alza dal letto: ha parestesie, formicolii, dolori ai polpacci. Talora ha improvvisi dolori alle gambe che descrive come scosse elettriche della durata di qualche secondo. Psichicamente, incertezza nel ricordo dei fatti, fugaci allucinazioni, stato di euforia, disturbi della parola, che è incerta, poco chiara, strascicata.

All'e. o., oltre ad una anemizzazione intensa, per quanto si riferisce al sistema nervoso, si notano anzitutto i disturbi psichici e della parola, come il paziente aveva presentato nel precedente ricovero. Notevole diminuzione della forza, specie a carico degli arti inferiori. Lieve dismetria e adiadococinesia all'arto superiore S. Dismetria e atassia agli arti inferiori. Normali i riflessi in alto. A carico degli arti inferiori, iperriflessia rotulea, assente l'achilleo di D. e Babinski da questo lato. Nel complesso quindi il malato presentava lo stesso quadro neurologico, col quale era entrato la prima volta in Clinica.

Esame emocromocitometrico: Hb. 20; Gl. r. 1.080.000; Val. gl. 1; anisocitosi con macrocitosi.

Con la terapia epatica, anche questa volta, si ottenne, come dopo il primo ricovero, lo stesso miglioramento.

Caso n. 16. — D. Agostino, a. 47.

Anamnesi familiare e fisiologica negative. Nella patologica: a 16 a., ittero con febbricola, anoressia e deperimento; a 22 a., da soldato in Tripolitania, dissenteria, pare bacil-

lare; a 26 a., durante la guerra, più di una volta bronchiti. Circa 2 mesi fa in seguito ad una forte bagnatura, incominciò ad accusare una progressiva diminuzione delle forze, anoressia, abulia, rapida esauribilità. Dopo una diecina di giorni, il malato notò che, a differenza del suo solito, gli riusciva molto difficile trasportare pesi anche modici. Riferisce infatti che per salire una scala con un peso di una ventina di chili, cosa che faceva comunemente con grande facilità, era costretto ad inginocchiarsi sui gradini per aiutarsi. Gli accadeva inoltre, mentre accudiva al proprio lavoro, di cadere per terra perchè le gambe più non lo reggevano. Tale sindrome si andava sempre più accentuando col passare dei giorni tanto che gli accadeva di cadere diverse volte al giorno, anche senza compiere sforzi, come se inciampasse nei proprî piedi. Da una ventina di giorni ha preso ad accusare anche astenia agli arti superiori. Riferisce inoltre di non percepire bene il rilievo degli oggetti che tocca. Cinque giorni fa si accorse al mattino di non riuscir più a calzare le scarpe, perchè non avvertiva quando se le infilava ai piedi e non era capace di stringere i lacci con le mani. Attualmente, stando in letto, può appena muovere gli arti inferiori. Alvo stittico; minzione regolare; però sembra che un paio di volte abbia perso qualche goccia di urina, senza accorgersene. Potere sessuale da sei mesi completamente assente.

L'e. o., oltre ad una anemizzazione cospicua, non rivela speciali reperti a carico dei vari organi e apparati. Il malato giace quasi immobile nel letto, apatico, indifferente, con una espressione di sofferenza e di stupore. Psiche torpida, percezione degli avvenimenti e degli ordini con un certo ritardo. Il paziente perde feci e urine. Notevole diminuzione della forza, specie a carico degli arti inferiori, per cui il malato può compiere appena pochi passi e solleva a stento gli arti dal piano del letto. Ipotonia e ipotrofia muscolare agli arti superiori, netto ipertono invece agli arti inferiori. Dismetria e atassia alle varie prove in questi ultimi. L'andatura è insieme paretica, spastica e atassica. A carico delle sensibilità superficiali, lieve ipoestesia tattile nei segmenti distali degli arti inferiori. Tra le profonde, alterata la discriminazione tattile e agli arti inferiori disordine nel senso di posizione ed ipopallestesia. Riflessi osteoperiostei e tendinei normali e solo un po' vivaci, riflessi cutanei in ordine. Non riflessi patologici.

Esame emocromocitometrico: Hb. 54; Gl. r. 1.890.000; Val. gl. 1,40; macrocitosi ipercromica.

Con la terapia epatica, si assiste, già dopo dieci giorni, ad un miglioramento delle condizioni mentali e della paresi. Il paziente si sente più in forza, riesce a camminare più a lungo, con un'andatura però sempre atassica. Cessata la perdita di urine e feci, scomparse le parestesie. Successivamente, mentre la crasi sanguigna si andava normalizzando, il paziente ha migliorato ancora l'andatura, in cui era appena riconoscibile una sfumatura spastica. Anche il senso di discriminazione tattile si è ristabilito.

Dopo circa un anno e mezzo, il paziente è costretto di nuovo a ricoverare in Clinica. In questo periodo, oltre alla sospensione della terapia epatica, il malato è stato costretto, per necessità economiche, ad un'alimentazione insufficiente dal punto di vista sia qualitativo che quantitativo. Nonostante questo, è stato discretamente bene per circa un anno. Solo da qualche mese si è accorto di essere di nuovo molto pallido, ha ripreso ad accusare astenia, anoressia, periodici dolori addominali e diarrea. La deambulazione si è rifatta nuovamente difficile, quasi impossibile, con tendenza ad incespicare. Si sono ripresentati parestesie, formicolii e sensazioni dolorose, sia agli arti superiori che inferiori.

All'e. o., oltre allo stato anemico, si nota quello stato psichico, che il malato presentava al primo ricovero. Notevole diminuzione delle forze a carico di tutti gli arti con ipotonia muscolare, anche a carico degli arti inferiori. Lieve atassia in questi ultimi: andatura incerta. Ipoestesia tattile e dolorifica agli arti inferiori, in cui si nota anche diminuzione della pallestesia. I riflessi tendinei ed osteoperiostei sono vivaci agli arti superiori: agli inferiori, rotulei presenti, achillei assenti bilateralmente. Riflessi cutanei normali.

Esame emocromocitometrico: Hb. 45; Gl. r. 1.500.000; Val. gl. 1,26; aniso e poichilocitosi con macrocitosi ipercromica.

Anche questa volta, con la epatoterapia, il paziente ha migliorato, oltre che nelle condizioni generali ed ematiche, anche in quelle neurologiche. Sopratutto la forza è notevolmente aumentata, cosicchè il paziente può camminare anche a lungo. Persiste invece l'ariflessia achillea.

Caso n. 17. — T. Elivio, a. 59.

Nella anamnesi familiare, larga ereditarietà specifica. Nella fisiologica, vita di strapazzi e un certo abuso di vino e di fumo. Nella patologica remota, in tenera età, affezione neurologica imprecisata, per cui avrebbe camminato solo a tre anni: sui 7-8 a., ogni disturbo sarebbe scomparso, senza pregiudicare in nulla sviluppo e capacità lavorative. A 18 a., scarlattina, senza complicazioni. A 33 a., blenorragia. L'anamnesi patologica prossima sima inizia circa un anno e mezzo fa, quando il malato ha incominciato ad avvertire un senso sgradevole in bocca, da lui attribuito a dentatura guasta e la comparsa di parestesie e di veri dolori urenti alla punta della lingua: quasi contemporaneamente, anoressia completa, specie per la carne. Il malato, che continuava a lavorare, notava anche la comparsa di edemi agli arti inferiori e di una anemia, che in meno di un mese divenne marcatissima. Le forze intanto andavano sempre più scadendo e, dopo ogni sforzo, agli arti superiori insorgevano tremori muscolari, che si sono andati sempre più accentuando, fino a comparire anche in condizioni di riposo. In questo stato, ricoverò, circa dieci mesi fa, in ospedale, dove venne trattato a fondo con una terapia epatica orale: ne uscì, dopo quattro mesi, completamente ristabilito. Solo residuava un lieve tremore alle mani. Ma, trascurando ogni cura, dopo circa quattro mesi ricadde nelle condizioni precedenti.

All'e. o., notevole stato di anemizzazione e null'altro a carico dei vari organi e apparati. A carico del sistema nervoso, una certa irregolarità del contorno pupillare, specie a D., le pupille però reagendo normalmente alla luce, alla convergenza e all'accomodazione. Agli arti superiori, evidenti tremori, a scosse piuttosto ampie e irregolari, delle mani, anche in condizioni di riposo: nei movimenti, tali tremori si accentuano, col carattere del tremore intenzionale. Normali il tono e la forza, sia agli arti superiori che inferiori, come è normale la deambulazione. Nessun disturbo della sensibilità. I riflessi osteoperiostei e tendinei, normali in alto, sono sensibilmente indeboliti agli arti inferiori.

Esame emocromocitometrico: Hb. 38; Gl. r. 1.050.000; Val. gl. 1,96; notevole aniso e poichilocitosi, con macrocitosi ipercromica.

Con la terapia epatica, ripresa della crasi ematica e delle condizioni generali. Diminuiti, ma sempre presenti, i tremori a carico delle mani.

In questi quattro malati era, come si è visto, rilevabile clinicamente una compromissione dei cordoni posteriori e laterali. Si può quindi parlare veramente di lesione combinata del midollo. Anche in questa forma, sono possibili tutte le sfumature. Mentre nel caso n. 13 tutto si limitava ad una iperriflessia tendinea ed osteo-periostea e ad una diminuzione della pallestesia, i due sintomi deponendo per una compromissione, sia pur lieve, dei cordoni laterali e posteriori e nel caso n. 14 il quadro risultava prevalentemente piramidale, le parestesie solamente indicando un disturbo della sensibilità, negli altri due, la sintomatologia deponeva nettamente per una lesione combinata. In questo gruppo abbiamo raccolto anche il caso n. 17, in cui la sintomatologia neurologica consisteva esclusivamente, oltre ad una iporiflessia agli arti inferiori, nella presenza di tremori, a tipo intenzionale, a carico delle mani. Non siamo in grado di assicurare se detta sintomatologia fosse veramente in rapporto col quadro anemico, benchè, sia pure eccezionalmente, siano descritte, fra le manifestazioni neurologiche in corso di a.p., scosse muscolari, piuttosto fascicolari che fibrillari, continue o intermittenti, talora dolorose, tremori a tipo intenzionale o parkinsoniano, movimenti coreiformi o atetosiformi.

Da questo gruppo di 17 malati, che, in corso di a.p., ebbero a presentare segni di compromissione midollare di varia entità e significato, si possono trarre alcune considerazioni cliniche. Innanzi tutto, come risulta dalla casistica, spesso ai sintomi di compromissione midollare si associavano altri segni

neurologici: spesso disturbi psichici, talora lesioni del nervo ottico, in un caso disartria. Non c'intratterremo ora su queste complicazioni, che faranno oggetto di ulteriore trattamento. La loro associazione ai segni della lesione midollare è frequentemente descritta anche da altri autori stranieri e italiani. In quanto al tipo delle manifestazioni spinali, nella nostra casistica dominano i segni della compromissione sensitiva, in confronto alla motrice, e anche questo, come si è visto, è un dato abbastanza noto. Di meno comune conoscenza è invece il dato della relativa frequenza dei disturbi sfinterici e sessuali: in genere vengono riferiti in uno stadio avanzato della malattia, nella fase preterminale. Invece a noi è occorso di osservarli in più di un caso in malati, le cui condizioni non erano particolarmente gravi, e di vederli scomparire in tempo relativamente breve, sotto l'azione della terapia. Ma quello che ci sembra più degno di rilievo è la frequenza, in questa relativamente, almeno per noi, abbondante casistica, dei quadri frusti o incompleti o lievi. Pure essendo d'accordo nell'inesattezza di queste denominazioni, resta il fatto che, in una grande maggioranza dei nostri casi, la compromissione neurologica risultava solo da uno o pochi segni: un riflesso mancante, l'alterazione delle sensibilità profonde, spesso unicamente le parestesie, costituivano tutto il quadro sintomatologico, almeno durante il periodo di osservazione, che, per molti casi, si è protratto anche per anni. Non si è avuta quindi l'impressione che questi quadri sfumati rappresentassero il periodo iniziale di una malattia in corso di evoluzione, ma piuttosto, almeno in molti casi, ci siamo convinti di essere di fronte a lesioni ormai stabilizzate, la cui sintomatologia non si sarebbe ulteriormente arricchita. Quanto, nella frequenza di questi quadri incompleti e nella loro persistenza, nel senso di un non ulteriore aggravamento, giuochi l'influenza della epatoterapia non saremmo in grado di precisare. Certo si è che, anche quando il trattamento, dopo la dimissione dalla clinica, era sospeso o irrazionalmente proseguito, non abbiamo assistito, nei casi seguiti a lungo, al decorso sopra riferito in varî stadi, con la compromissione progressiva dei varî sistemi di fibre. Se non conoscessimo la casistica degli autori italiani, prima e dopo l'avvento della terapia epatica, che riporta casi classici con il decorso abituale nelle varie forme e talora ad esito letale, saremmo portati a credere che da noi la malattia assuma un decorso differente da quello schematicamente riferito. In ogni modo, risulta, almeno da questa nostra casistica, la frequenza di queste forme incomplete e di questi decorsi relativamente benigni.

SINDROMI POLINEVRO ANEMICHE

Benchè Nonne, Minnich, Boedeker e Julius-Burger ed altri mettano in dubbio la reale esistenza di una nevrite anemica, la maggioranza degli autori è d'accordo nel considerare la compromissione dei nervi periferici frequente, in corso delle anemie in genere e dell'a.p. in specie. Anzi, in questi ultimi tempi, si tende ad attribuire alcuni almeno dei sintomi nervosi in corso di a.p., e sopratutto quelli che più rapidamente risentono della terapia epatica. ad una lesione periferica.

Un anno prima della descrizione di Lichtheim, Lepine descriveva un caso di anemia con paralisi amiotrofica a carico degli estensori dei quattro arti e reazioni degenerative, passato in guarigione. Successivamente, von Noorden pubblicava un caso con degenerazione parenchimatosa del tibiale e dei peronieri e Eisenlohr, in corso di mielosi funicolare, una compromissione dei safeni. Da allora, le osservazioni, sia cliniche che anatomopatologiche, si sono moltiplicate, per opera di Russel, Batten e Collier, di Medea, di Mathieu, di van Bogaert, di Flament, di Woltmann e, più recentemente, per opera di Urdapilla, Marniez, Diaz e Morales, Roger e Olmer, Jonesco-Sisesti, Vasilesco e Brukner, Van der Scheer e Koek, ecc. In Italia ne sono stati descritti casi, oltre che da Medea, da Riccitelli. Woltmann riporta su una casitica di 120 casi di a.p. con sintomatologia nervosa, segni clinici evidenti di neurite periferica nel 4,9 % dei casi e ritiene che la mancata conferma anatomica di queste percentuali piuttosto elevate possa esser dovuta sia ad un esame incompleto, sia alla facilità di riparazione del sistema nervoso periferico.

Il quadro clinico di queste forme è quello comune alle varie polinevriti di altra natura e non mostra caratteristiche particolari. Di notevole entità sono i disturbi sensitivi, consistenti in formicolii e intorpidimenti, specie alle estremità, in dolori muscolari o a tipo nevritico, continui con esacerbazioni parossistiche, in ipoestesie o anestesie, globali o dissociate, a distribuzione distale. La pressione dei tronchi nervosi e delle masse muscolari provoca dolori molto vivi. I disturbi motori, che predominano nei gruppi estensori, possono arrivare fino alla paresi e alla paralisi con ariflessia. Importanti, le atrofie muscolari e le modificazioni delle reazioni elettriche, che possono limitarsi ad una ipoeccitabilità galvanica e faradica o dimostrare una lesione degenerativa. La topografia di queste nevriti è variabile: in genere si tratta di vere polinevriti, ma talora si ha compromissione di un nervo isolato o di una delle sue branche. Benchè questo quadro appaia così lineare, la sua identificazione, fra le complicazioni neurologiche delle anemie, è tutt'altro che semplice, anche perchè sembrano spesso coesistere segni di lesione midollare e segni di compromissione periferica. Specialmente la distinzione tra una polinevrite sensitiva e una sindrome dei cordoni posteriori in pratica riesce tutt'altro che semplice, giacchè disestesie, dolori alla pressione dei muscoli e dei nervi, compromissioni delle sensibilità profonde, oltre che delle superficiali, abolizione dei riflessi, sono tutti sintomi comuni a questi due quadri. Per affermare una polinevrite ci si baserà, secondo van Gehuchten, sulla paralisi dei muscoli delle estremità con atrofie muscolari e sulle reazioni degenerative.

A questo proposito possiamo ricordare anche l'evenienza di compromissioni dei nervi cranici, in corso di a.p. Benchè piuttosto raramente, sono segnalati disturbi olfattivi e gustativi, in forma di anosmia, di ageusia, di perversione del gusto, di sensazione di amaro, paralisi del facciale, disturbi uditivi, come paracusie e ipoacusie, paralisi laringee, disartria. Nella casistica riportata da noi, in un caso, esistevano disturbi del gusto e in due, disturbi della parola. Notevolmente più frequenti sono i segni a carico dell'occhio e della sua innervazione. Oltre alle rare paralisi della muscolatura estrinseca, al nistagmo, alle irregolarità del contorno pupillare, vengono spesso riferite alterazioni del

fondo oculare, consistenti in piccole emorragie o in segni di neurite e di atrofia. Lesioni di questo tipo sono riportate da Bastianelli, Bramwell, Russel, Batten e Collier, Putnam e Taylor, Henneberg, Young, Moriez, Cohen, Kampmeier e Jones e molti altri. Anche nella nostra casistica, più di una volta, abbiamo trovato nell'impallidimento della papilla, talora nella metà temporale, i segni di un'incipiente atrofia. Fra i casi di a.p. che abbiamo raccolto, ve ne sono tre di cui riportiamo qui storia ed esame obbiettivo, perchè ci sembra possano forse rientrare nel gruppo delle complicazioni periferiche, sia pure in uno stadio iniziale, dell'a.p.

Caso n. 18. — L. Bernardino, a. 37.

Nulla nella anamnesi familiare e nella fisiologica. Nella patologica, a 20 a., malaria, a 27, e a 31, polmonite. Nega lues e malattie veneree. Circa dieci mesi fa, periodo febbrile, durato una diecina di giorni, di natura imprecisata. Cinque mesi fa, il malato ha preso ad accusare dolori a tipo di trafittura, sia agli arti superiori, che agli inferiori, che aumentavano di intensità durante la notte: insieme, formicolii alle dita delle mani e dei piedi e sensazione di camminare su gomma. Successivamente, il paziente avvertiva una debolezza crescente a carico di tutti gli arti, per cui non riusciva più a spingere i pedali della bicicletta, nè a sollevare pesi anche modici. Nel frattempo, il malato si faceva pallido e accusava anoressia e digestioni difficili. Per quest'insieme di disturbi ricoverava in ospedale, dove gli veniva riconosciuta un'a. p. (Gl. r. 1.900.000 - Val. gl. 1,12): con poche iniezioni di preparati epatici e fegato per os scomparvero i dolori agli arti e aumentarono le forze, tanto che il paziente fu dimesso in condizioni di riprendere il suo lavoro. Da poco più di un mese però, i disturbi descritti sono ricomparsi, questa volta accompagnati a un certo decadimento della memoria e a disordini della parola, che si faceva incerta e poco chiara. Per questi motivi il malato chiede ricovero in Clinica.

E. O.: Dal punto di vista generale, oltre ad una anemia di discreto grado e ad una modica epatosplenomegalia, l'e. o. è negativo. Per quanto riguarda il sistema nervoso, si nota innanzi tutto una psiche confusa e depressa: durante i primi giorni di ricovero, il paziente ha avuto anche qualche fugace delirio allucinatorio. La parola è un po' strascicata, ma senza caratteri che possano considerarla nettamente patologica. A carico degli arti, lieve diminuzione di forza, sia agli arti superiori, che agli inferiori. Per il resto, motilità, sensibilità e reflettività in ordine. Le masse muscolari sono ovunque più o meno dolenti al pigiamento: maggiormente dolenti sono i tronchi nervosi, specie all'arto superiore S. e all'arto inferiore D.

Esame emocromocitometrico: Hb. 67; Gl. r. 2.940.000; Val. gl. 1,13; anisocitosi, poichilocitosi, megalocitosi.

Esame elettrodiagnostico: eccitabilità faradica e galvanica normale, sia agli arti superiori che agli inferiori.

Iniziata la cura epatica, in breve, con la ripresa delle condizioni ematiche e generali, scomparivano le mialgie e i dolori lungo i tronchi nervosi.

Caso n. 19. — C. Giulio, a. 46.

Nell'anamnesi familiare, la madre pare fosse affetta da lues: la moglie ha avuto cinque gravidanze, di cui tre interrotte abortivamente. Negative, anamnesi fisiologica e patologica remota. Quattro anni fa, inizio di un decadimento delle forze e comparsa di una anemia ad andamento progressivo; successivamente, saltuari deliqui, crampi muscolari ai polpacci. Dopo circa un anno di queste sofferenze, il paziente ricoverò in ospedale, in stato di notevole anemizzazione: in base ad un esame di sangue, si pensò ad una a. p. e il malato fu curato con successo con preparati epatici. In seguito, stette bene per circa un anno e mezzo, quando ricadde in anemia e riprese ad accusare una astenia, che gli impediva il lavoro, e, spesso, dolori ai polpacci. Rientrato nuovamente in ospedale, ne riuscì, con le cure, migliorato. Da allora, ha avuto altre ricadute e, in una di queste, chiede ricovero in Clinica

Oltre all'anemia cospicua e ad una discreta epatosplenomegalia, l'e. o. è negativo dal

punto di vista generale. La psiche del malato è torpida, non bene orientata, la memoria deficiente, anche per gli avvenimenti relativamente prossimi. A carico dgli arti, e sopratutto dei superiori, notevole ipotonia e ipotrofia muscolare: i muscoli delle braccia appaiono addirittura atrofici. La forza è un po' diminuita, specie agli arti superiori, senza che si possa però parlare di paresi. Normali le sensibilità superficiali e profonde. Riflessi osteoperiostei e tendinei in ordine.

Esame emocromocitometrico: Hb. 30; Gl. r. 1.300.000; Val. gl. 1,20; anisocitosi e poichilocitosi, numerosi macrociti ipercromici.

Esame elettrodiagnostico: lieve ipereccitabilità alla corrente faradica e galvanica, sia agli arti superiori che inferiori.

Esame oculistico: in O. O., pallore temporale della papilla, con scotoma centrale relativo per i colori; nei quadranti superiori delle due retine, piccole emorragie.

Con la terapia epatica, notevole miglioramento della crasi e delle condizioni generali.

Dopo circa un anno, il malato ritorna alla nostra osservazione. Per qualche mese, dall'uscita dalla Clinica, il malato è stato discretamente bene. Poi di nuovo ha ripreso ad accusare, in coincidenza di una progressiva anemizzazione, anoressia, astenia, svogliatezza e incapacità lavorativa. Questi disturbi sono andati sempre più aggravandosi, fino a costringere il paziente, quasi perennemente, a letto.

Nessuna modificazione dal precedente esame obiettivo.

Esame emocromocitometrico: Hb. 30; Gl. r. 925.000; Val. gl. 1,60.

Progressivo e graduale miglioramento, sia dello stato generale, che della crasi sanguigna, sotto l'azione di estratti epatici.

Caso n. 20. — E. Pietro, a. 62.

Nell'anamnesi familiare, padre morto a 58 a. di anemia. Nulla di notevole nella fisiologica. Nella patologica, sui 24 a., ulcera unica con adenite probabilmente luetica: ha fatto intense cure specifiche e mai una R. W. Poco dopo quest'epoca, cefalee pulsanti, localizzate al vertice, che sono durate fino a 5 anni fa. Ha sempre sofferto di emorroidi, con piccole ma frequenti emorragie. Durante la guerra, malaria. In questo periodo, fu anche spiccatamente anemico ed astenico, tanto da non poter camminare: fu a lungo curato con chinino e ferro e mediante queste cure l'anemia regredì, tanto che il paziente per 10 anni si considerò guarito. Cinque anni fa, di nuovo impallidimento, anoressia ed astenia: contemporaneamente, aumento della cefalea e qualche difficoltà urinaria, per cui la minzione era possibile solo a stazione eretta. Nel frattempo, insorgevano sotto sforzo dolori in sede precordiale, di tipo anginoso e dolori anche alle braccia e alle gambe, spesso a tipo lancinante. Il paziente fu curato, anche in ambiente ospitaliero, con cure antiluetiche, con trinitrina e cure epatiche. In 5 mesi, l'anemia e la debolezza regredirono e, con queste, i dolori retrosternali, la cefalea e i dolori agli arti. In questi ultimi 5 anni, il malato ha fatto cure saltuarie di fegato e, da un anno, ha smesso ogni terapia. Da due mesi, di nuovo anemia, astenia, dolori di tipo anginoide, periodi di diarrea e dolori lancinanti agli arti inferiori. Da 5 anni, progressiva diminuzione della vista, con mosche volanti e fugaci diplopie nei periodi di peggioramento. In complesso risulta che i disturbi principali, debolezza, cefalea, crisi anginoidi, dolori agli arti, sono ogni volta insorti nei periodi di peggioramento della crasi ematica e scomparsi con il miglioramento di questa.

All'e. o., anemia di alto grado, a sfumatura paglierina. Dal punto di vista psichico, stato di continua apprensione e di ipereccitabilità. Motilità, sensibilità, e reflettività degli arti normali. Dolenti invece al pigiamento le masse muscolari e sopratutto i tronchi nervosi, specie agli arti inferiori.

Esame emocromocitometrico: Hb. 30; Gl. r. 1.100.000; Val. gl. 1,36; aniso e poichilocitosi, con macrocitosi ipercromica. *R. W.* +++.

Esame elettrodiagnostico: Agli arti inferiori, normale risposta all'eccitazione faradica, ipoeccitabilità galvanica: non variazioni nella formula. L'esame della cronassia agli arti inferiori dimostra alterazioni nervose di tipo periferico.

Esame del liquor C. S. completamente negativo.

Con la terapia epatica, miglioramento notevole della crasi sanguigna e delle condizioni generali. Permane la dolenzia dei tronchi nervosi.

In tutti e tre i pazienti dominavano le manifestazioni dolorose agli arti, sia spontanee, che provocate al pigiamento dei muscoli e sopratutto dei nervi. Nel primo di questi malati, coesistevano parestesie e diminuzione della forza, disturbi tutti che scomparivano con la terapia epatica, per ripresentarsi nella stessa forma in una ricaduta, in occasione della quale rivedemmo il paziente: anche questa volta, l'epatoterapia ebbe il risultato di far scomparire rapidamente tutti i sintomi. La mancanza di alterazioni della sensibilità obbiettiva e della reflettività, di atrofie e di alterazioni delle reazioni elettriche, lascia naturalmente molti dubbi sulla reale compromissione periferica. In un secondo malato, oltre alla sintomatologia dolorosa ed alla diminuzione della forza, erano dimostrabili una notevole ipotrofia e ipotonia muscolare, che, in corrispondenza degli arti superiori, raggiungeva una atrofia globale dei varî gruppi muscolari. I riflessi però erano vivaci e le reazioni elettriche non mostravano che una lieve ipereccitabilità, sia faradica che galvanica. Nell'ultimo caso, infine, solamente l'esame della cronassia dimostrava un'alterazione nervosa a tipo periferico, a carico degli arti inferiori.

Si tratta quindi di tre casi, in cui la compromissione periferica può essere sospettata ma non sostenuta. In mancanza di segni midollari certi, per l'intensità delle manifestazioni dolorose e, in un caso, per le atrofie muscolari, abbiamo creduto riportare questi casi in questo capitolo, benchè l'assenza di molti sintomi decisivi ci convinca ad essere molto prudenti nella classificazione nosologica di questi malati.

SINDROMI ENCEFALO ANEMICHE

In questo gruppo possono essere comprese le forme pschiche e qualche rara forma neurologica, in rapporto con localizzazioni encefaliche.

Sindromi psico anemiche.

La frequente concomitanza, in corso di a.p., di semplici modificazioni del carattere e di lievi psicosi di vario tipo, era già nota ad Addison. Successivamente, sulle manifestazioni psichiche, insorgenti in coincidenza di stati anemici, comparivano nella letteratura numerosi lavori clinici, fra i quali ricordiamo quelli di Combe, Pickelt, Langdon, Minnich, Marcus, Bonhoeffer, Barret, Simerling, Woltmann, Lurie, Mathieu, Weil e Cahen, Segall, Warburg e Jorgensen, Schneider. Più recentemente, l'argomento è stato oggetto di studio da parte di Hackfield, Francke, Bremer, Schou, Atkin, Parfitt, Osgood, Herman, Most e Jolliffe, Massobrio e Appiano, e di molti altri autori.

Le varie casistiche sulla frequenza di queste sindromi sono piuttosto discordanti, ma in genere si tende oggi a considerarle tutt'altro che eccezionali. Mentre Curschmann su 300 casi di a.p. e Strieck su 165 non hanno osservato psicosi, Laüfer le riscontra nel 0,5 %, Stejfa nel 5 %, Smithburn e Zerfas nel 6 %, Bremer nel 7 % e, qualora si tenga conto dei casi più lievi, nel 20 %, Leiner nel 10 %, Woltmann nel 30 %, Barret nel 60 %, Goldhamer e collaboratori nel 64 %. Tanta divergenza di statistiche probabilmente è dovuta al diverso criterio adottato dagli autori nella valutazione dei disturbi psichici, giac-

chè, chi tien conto anche delle lievi perturbazioni del carattere e delle manifestazioni più sfumate otterrà percentuali più elevate di chi considera solo le psicosi che dominano il quadro morboso. Un altro motivo di divergenza dipende probabilmente, come pensa Bremer, dai differenti ambienti di osservazione, giacchè, con molta verosimiglianza, gli psichiatri, per ovvie ragioni, dispongono di casistiche, in cui, per intensità e frequenza, sono in primo piano i disturbi mentali, mentre gli internisti vedono con più facilità anemici, in cui le manifestazioni psichiche sono del tutto secondarie.

I disturbi psichici, in corso di a.p., possono rappresentare l'unica compromissione neurologica, ma, assai spesso, si associano a segni di lesione midollare. La loro comparsa può precedere, come avviene per le manifestazioni spinali, la comparsa dell'anemia o avvenire in uno stadio precoce o più o meno avanzato della malattia, nelle condizioni più varie della crasi sanguigna: frequenti, sono le manifestazioni mentali nel periodo terminale dell'a.p. In quanto ai caratteri clinici delle psicosi, la maggioranza degli autori ritiene che non abbiano nulla di caratteristico, se non si vuol considerare come tale la loro grande varietà. Si può andare dalle semplici modificazioni del carattere fino alle manifestazioni demenziali più gravi.

Sono stati descritti casi di melanconia, di diminuzione della memoria, di debolezza intellettuale, di apatia, di irritabilità, di delirio di persecuzione, stati depressivi, stati confusionali, stati maniacali, stati paranoidi con allucinazioni, ecc. Schneider crede di poter ammettere due tipi di manifestazioni psichiche: le une, col carattere delle psicosi esogene, il cui quadro nelle forme gravi può essere a malapena differenziato da quello dell'amenza, le altre, col tipo delle psicosi endogene, che vanno dalla semplice diminuzione delle facoltà intellettuali, fino all'ebetismo e alla demenza paranoide. Secondo Bremer, questi malati appaiono mal disposti, con tendenza alle idee melanconiche, spesso in stato di eccitazione: divengono allora insopportabili, litigiosi, scontenti delle cure e dei medici. Altre volte invece i malati sono silenziosamente mal disposti, depressi, difficilmente influenzabili. Circa le psicosi di tipo endogeno, Bremer avanza il dubbio che esse non abbiano uno stretto rapporto con l'a.p. e che si tratti spesso di una semplice coincidenza: però la frequenza di dette forme fa pensare che l'a.p. abbia il ruolo di agente provocatore, che scatena le psicosi endogene in latenza.

A questo proposito, ricordiamo come anche altri autori, fra cui Hackfield e Osgood, mettano in dubbio l'esistenza di una relazione diretta fra queste psicosi e a.p. e pensino che possa trattarsi di un'associazione incidentale, in individui spesso con precedenti personali e familiari di malattie mentali. Dalle osservazioni di Francke, confermate da Osgood, la maggior parte delle psicosi associate all'a.p. risulterebbe di tipo ansioso paranoico. Seguendo la classificazione di Weil, Cahen e Segall, adottata anche da Roger e Olmer, si possono distinguere nelle sindromi psicoanemiche delle forme a tipo depressivo, delle forme a tipo eccitativo e delle forme miste. Nelle prime, si tratta talora di modificazioni lievi del carattere, con ineguaglianza dell'umore, spesso di astenia psichica, con rallentamento delle capacità ideative: i malati sono apatici, silenziosi, sonnolenti, incapaci di uno sforzo intellettuale, rispondono con ritardo alle domande, appaiono indifferenti e hanno perso le qualità di di-

scernimento. In un grado più avanzato, i malati appaiono come veri nevrastenici: sono immobili, a volte con atteggiamenti catatonici, in uno stato di tristezza e di melanconia, completamente disorientati, con perdita della memoria: talora tendenza al suicidio. Nelle forme a tipo eccitativo, i malati invece divengono bizzarri, logorroici, talora si nota uno stato maniaco a carattere di egocentricità, con idee espansive demenziali del tipo della paralisi generale. Frequente è il delirio (nel 44 % dei casi, secondo Cabot) e sopratutto il delirio sistematizzato, del tipo del delirio di persecuzione: sono soggetti « ai quali si vuol male », « che ci si rifiuta di curare ». Spesso questi malati hanno allucinazioni visive e uditive terrificanti e, in uno stato di estrema agitazione, volgono il loro furioso vaneggiamento contro nemici immaginari. Nelle forme a tipo misto, si ha infine la combinazione irregolare e disordinata dei due quadri precedenti: spesso disturbi di tipo ansioso, allucinazioni con stato soporoso oppure agitazione maniacale con amnesia diversamente localizzata. Dal punto di vista del decorso, in queste sindromi psico anemiche, si possono distinguere tre fasi. All'inizio i malati hanno solo delle lievi modificazioni del carattere e dello stato mentale, che va progressivamente decadendo, sia pure con periodi di ritorno alla norma. Nel periodo di stato compaiono le varie sindromi descritte, con tutti i gradi, dalla semplice astenia psichica, agli stati demenziali e ai deliri agitati, in tutte le combinazioni possibili. In una fase terminale, rara dopo l'avvento della epatoterapia, si assiste alla comparsa di stati demenziali, di stati confusionali stuporosi, di deliri agitati e spesso di allucinazioni.

Dopo aver riportato le principali manifestazioni mentali, descritte dai varî autori in corso di a.p., non ci resta che far seguire la nostra casistica in proposito. Già nei casi, precedentemente segnalati per compromissione midollare e neuritica, si è visto con quanta frequenza si associassero disturbi mentali, in genere piuttosto lievi e a tipo depressivo. Oltre a questi, altri casi più o meno puri di forme psico-anemiche sono capitati alla nostra osservazione.

Caso n. 21. — T. Raimondo, a. 62.

Nulla nell'anamnesi familiare e nella fisiologica. Nella patologica, i comuni esantemi infantili: sui venticinque anni e successivamente, per 2-3 a., accessi febbrili, probabilmente malarici. Tre anni fa, cambiamento del carattere, per una abnorme irritabilità, anche per le cose più piccole ed i motivi più futili: spesso di notte per l'irrequietezza non riusciva ad addormentarsi. Quasi contemporaneamente, bruciori alla lingua. Da 15 mesi, crisi cefalalgiche associate ad inappetenza e nausea, grande spossatezza, esauribilità muscolare, cardiopalmo: insieme, constatazione di un notevole grado di anemia. Miglioramento dopo una cura epatica, sospesa la quale le condizioni ricaddero.

All'e. o. nulla, oltre l'anemia ed una discreta epatomegalia. Anche dal punto di vista neurologico e psichico, durante i pochi giorni in cui è rimasto sotto la nostra osservazione, il paziente non ha mostrato alcunchè di abnorme.

Esame emocromocitometrico: Hb. 40; Gl. r. 1.400.000; Val. gl. 1,41.

Caso n. 22. — L. Giovanni, a. 37.

Nulla nella anamnesi familiare e nella fisiologica. A 13 a., tifo, sui 30, erisipela facciale, l'anno successivo, pare scarlattina. Da circa cinque anni, astenia progressiva, che, in questi ultimi tempi, gli ha impedito il lavoro e lo ha costretto anche qualche mese a letto: si è ripreso con cure epatiche. In questo periodo, senso di bruciore in bocca,

qualche crampo doloroso ai polpacci e dolori al dorso e alle spalle. Non si è accorto di essere anemico e quindi non sa precisare l'inizio di questo sintoma.

All'e. o., oltre ad un discreto pallore paglierino e ad una modica epatomegalia, non si hanno altri dati. Negativo è pure l'esame neurologico, se si eccettua uno stato psichico particolare. Il paziente è preoccupatissimo delle sue condizioni ed è convinto che siano « incancellabili »; non ha rapporti sessuali, perchè si sente troppo debole. Si direbbe un psicastenico, in stato di apprensibilità neurasteniforme. D'altra parte, è mal disposto verso i medici e ricerche, ha periodi di irritabilità e, in uno di questi all'improvviso vuol, dopo pochi giorni, essere dimesso dalla Clinica.

Esame emocromocitometrico: Hb. 58; Gl. r. 2.000.000; Val. gl. 1,45; Aniso e poichilocitosi, con macrocitosi ipercromica.

Caso n. 23. — C. Luigi, a. 58.

Nulla nella anamnesi familiare e nella fisiologica. Nella patologica remota, a 16 a., ulcere multiple ed a 39, malaria: da allora fino ad oggi pare che di tanto in tanto vada soggetto ad attacchi febbrili, preceduti da brividi. L'anamnesi attuale inizia circa un anno e mezzo fa, con astenia, progressivo deperimento e anoressia: a breve distanza, comparsa di dolori postprandiali alla regione epigastrica, con irradiazioni ai due quadranti superiori dell'addome, talora seguiti da vomito alimentare: non pirosi, mai ematemesi, nè melena. Intanto, l'astenia e il deperimento si sono fatti più profondi, sì da costringere il paziente ad abbandonare il lavoro.

All'e. o., pallore della cute e delle mucose di modico grado, edemi agli arti inferiori, modica epatosplenomegalia. Negativo l'esame neurologico, se si eccettua una certa ipotonia e ipotrofia diffusa delle masse muscolari. Invece in disordine lo stato mentale. Il paziente appare indifferente all'ambiente, talora con una espressione amimica, a capacità mentali scarse: interrogato, spesso si contraddice. Talora, stato confusionale. Notevole irritabilità e, durante la notte, periodi di agitazione, per cui fugge dal letto, cosicchè si richiede una sorveglianza speciale.

Esame emocromocitometrico: Hb. 70; Gl. r. 3.180.000; Val. gl. 1,12; aniso e poichilocitosi.

Esame oculistico: Al fundus, lieve pallore della papilla in O. O.

Con la terapia epatica, la crasi ematica, che del resto non era profondamente alterata, si riprende, come pure le condizioni generali. Anche dal punto di vista psichico, si ha un sensibile miglioramento. Il paziente è meno irritabile e più tranquillo: non si alza durante la notte, ma presenta sempre una scarsa capacità ideativa della quale però non si può tenere eccessivo conto, non conoscendosi il suo stato mentale antecedente alla malattia.

Caso n. 24. — A. Luigi, a. 36.

Negative anamnesi familiare e fisiologica. Nella patologica, a 16 a., spagnola con polmonite. Poi è stato bene fino a 5 anni fa, quando si ammalò di nuovo di polmonite. Da allora, avrebbe notato che il suo colorito, prima normale, andava assumendo una tinta pallida gialliccia, che poi è rimasta invariata. Da quest'epoca, non è stato più bene, finchè verso la metà dell'anno scorso ha preso ad accusare senso di prostrazione profonda, facile stancabilità, irregolarità dell'alvo con tendenza alla diarrea e successivamente bruciori alla lingua e senso di freddo ai fianchi. Intanto comparivano disturbi psichici: irascibilità, alternative di mutismo e di schiamazzamenti, scarsa affettività, ricordo stentato del passato, litigiosità con i familiari. Questi disturbi assumevano un'entità tale, che il paziente fu fatto ricoverare dal medico condotto al manicomio, dove rimase circa sei mesi. In questo ospedale, dal punto di vista psichiatrico, veniva riscontrata una certa confusione mentale, con scarsa socievolezza: dal punto di vista neurologico, non paresi, nè paralisi, lievi tremori alle mani, non a carattere intenzionale, riflessi addominali e cremasterici normali, osteo-periostei degli arti superiori vivaci, rotulei vivacissimi, come pure gli achillei, clono della rotula ma non del piede, non Babinski, non Romberg, sensibilità normali, lieve disartria. Pare che con cure di ferro e riposo il malato uscisse dall'ospedale migliorato. Ma, tornato a casa, ricomparvero i disturbi subiettivi e successivamente edemi agli arti inferiori.

Oltre alle note di un'anemia spiccata, nulla d'importante all'e. o. generale e segmentario. Dal punto di vista neurologico, solo accentuazione dei riflessi osteoperiostei e tendinei di tutti gli arti. Nulla a carico della psiche, al momento dell'esame e durante il periodo del ricovero.

Esame emocromocitometrico: Hb. 45; Gl. r. 2.090.000; Val. gl. 1,12.

Con la terapia epatica, normalizzazione della crasi sanguigna.

Caso n. 25. — C. Giulia, a. 50.

Nulla nell'anamnesi familiare e nella fisiologica. Afferma di aver sempre goduto buona salute. Entrata in menopausa sui 45 a., ha preso ad accusare disturbi psichici, consistenti in idee ossessive, mania di persecuzione. Da due anni, soffre di bruciori alla lingua ed ha notato una anemizzazione progressiva, con notevole diminuzione delle forze.

All'e. o. all'ingresso, oltre ad un pallore paglierino, non risultano altri reperti patologici. Nulla di neurologico. Anche dal punto di vista psichico la malata sembra normale.

Esame emocromocitometrico: Hb. 31; Gl. r. 1.100.000; Val. gl. 1,40; aniso e poichilocitosi, con macrociti ipercromici.

Dopo pochi giorni di ricovero, in corso di trattamento, la malata cade in uno stato confusionale, con periodi di agitazione, che consigliano il trasferimento in Clinica psichiatrica. Nei pochi giorni, in cui rimase in detta clinica, la malata parve sempre confusa, irrequieta, disorientata, in preda a disturbi confusionali: rispondeva agli interrogatori con frasi incoerenti. Veniva fatta diagnosi di stato confusionale e giudicata la paziente come pericolosa. Dopo 5 giorni, da che era stata ricoverata, la malata improvvisamente diviene incosciente, dispnoica, cianotica, in condizioni di estrema gravità: il polso è impercettibile, si ha perdita di feci commiste a sangue e la paziente decede, senza che si sia potuto con sicurezza accertare la causa della morte (emorragia cerebrale ?).

Caso n. 26. — C. Margherita, a. 43.

Anamnesi familiare negativa, come pure la fisiologica, se si eccettua una alimentazione insufficiente per quantità e qualità (per molti mesi dell'anno, solo polenta e verdura cotta). In quanto alla anamnesi patologica, la paziente dice di essere stata sempre bene fino a 7 a. fa, quando, senza causa apparente, ebbe a soffrire per un paio di mesi di diarrea notevole (10-20 scariche giornaliere), senza dolori addominali nè vomiti, che si accompagnò ad astenia, anoressia ed a dimagrimento e cessò spontaneamente. Detta sintomatologia si ripresentò in estate dopo 4 a., per un periodo più breve. Da 3 a. a questa parte, la malata accusa nei primi mesi dell'anno senso fastidioso di bruciore in bocca, con disepitelizzazione e arrossamento della lingua. Pare per questi disturbi, cui si aggiungeva una sindrome psichica angosciosa e melanconica, la malata ricoverò circa un anno fa, in ospedale: ma dal deposito, per motivi che l'ammalata non ricorda, venne trasferita all'ospedale psichiatrico. La paziente non rammenta nulla di questo periodo. Sa solo di essere stata dimessa, dopo 2 mesi, in discrete condizioni. Da 2-3 mesi accusa anoressia, senso di peso gastrico, specie dopo i pasti, dispnea da sforzo, astenia, deperimento, depressione psichica, indebolimento della memoria. Per questi motivi, la paziente, che non si accorge, nonostante il suo stato, di essere anemica, ricovera in clinica.

All'e. o., oltre alla constatazione di un'anemia di notevolissimo grado a sfondo paglierino e di una discreta epatosplenomegalia, non si notano speciali reperti. Anche il sistema nervoso è completamente negativo, se si eccettua uno stato psichico abnorme caratterizzato da una estrema depressione a tendenza melanconica, talora angosciosa. La malata giace quasi immobile nel letto, con uno sguardo fisso, risponde svogliatamente e con ritardo alle domande che le vengono rivolte, non sembra interessarsi a quanto la circonda, non ricorda specialmente gli avvenimenti più recenti.

Esame emocromocitometrico: Hb. 21; Gl. r. 780.000; Val. gl. 1,40; anisocitosi e poichilocitosi.

Con cura epatica intensa e qualche piccola trasfusione, si assistè ad un rapido miglioramento delle condizioni ematiche e generali; anche dal punto di vista psichico, la malata sembra risvegliarsi, ma la sua psiche non si mostrò mai normale: persistevano il disturbo della memoria e uno stato semi-stuporoso.

Uscita dalla clinica, con una crasi sanguigna pressochè normale, la malata è stata

bene per circa 6 mesi: poi, di nuovo costretta ad una alimentazione unilaterale (quasi sempre riso e polenta), e nell'impossibilità di fare cure epatiche, ha ripreso ad anemizzarsi. Con qualche iniezione di estratti epatici e fegato per os, si è ripresa abbastanza ed è stata bene fino a circa 3 mesi fa, quando è insorta una diarrea muco sanguinolenta, che è durata una ventina di giorni, dopo di che le sue condizioni sono andate peggiorando, per un progressivo aumento dell'astenia e dell'anoressia. Per questi motivi, dopo circa un anno e mezzo, la malata rientra di nuovo in clinica.

Anche questa volta, oltre l'anemia, l'e. o. riguarda lo stato psichico; come nella osservazione precedente, dominavano, oltre il disturbo della memoria, la depressione e la malinconia.

Esame emocromocitometrico: Hb. 16; Gl. r. 760.000; Val. gl. 1,16.

Esame oculistico: Al fundus, in O. O. papilla ottica pallida, specie in O. D.

Con l'epatoterapia, rapida ripresa delle condizioni ematiche e miglioramento delle condizioni psichiche, senza però un ritorno allo stato normale.

Dopo quello che si è detto nella parte introduttiva, c'è poco da aggiungere a commento di questa casistica. Mentre in molti casi, da noi precedentemente riportati, il disordine psichico era veramente lieve, dominando nel quadro clinico la sintomatologia midollare o periferica, in questi ultimi, la compromissione mentale rappresenta la principale, se non l'unica complicazione neurologica della malattia. Non l'unica sempre, giacchè su sei casi, in uno esisteva una notevole iperriflessia tendinea ed osteoperiostea e in due altri il pallore della papilla deponeva per una compromissione del nervo ottico. Dal punto di vista degli aspetti, con cui queste modificazioni mentali si sono presentate in questa modesta casistica, si ha l'impressione che i fatti depressivi dominino sugli eccitativi: frequenti i cambiamenti del carattere, i disturbi della memoria, gli stati confusionali. In genere, complessivamente, la sintomatologia psichica non fu importante, tranne che in tre di questi ultimi casi, in cui il quadro psichico giustificò il ricovero in ospedale psichiatrico.

Sindromi encefalo anemiche all'infuori dei disturbi psichici

Oltre ai disturbi psichici, sono stati descritti, sia pure eccezionalmente, sintomi neurologici di compromissione cerebrale. È noto, dalle ricerche di Schröder, Shimazono, Wohlwill, Henneberg, Bertrand e Ferraro, Weimann, Mathieu, Draganesco, Bremer, Lebensart e molti altri, che, all'esame del cervello di individui morti in corso di a. p., si possono trovare, con frequenza varia a seconda dei vari autori, oltre a lesioni diffuse, poco nette e poco intense, consistenti in alterazioni del cilindrasse e della mielina, in infiltrazioni lipoidiche delle cellule nervose e in produzione di prodotti di disintegrazione perivascolari, alterazioni a focolaio, talora dello stesso tipo lacunare di quelle del midollo, in genere sotto la corteccia o in corrispondenza dei ventricoli laterali: più spesso, sono descritti emorragie microscopiche, processi di rarefazione perivascolari, focolai di necrosi, anch'essi per lo più perivascolari con reazione nevroglica più o meno spiccata. Sono state descritte inoltre speciali localizzazioni in corrispondenza dei nuclei della base e dell'infundibolo. Diremo subito che in genere si ammette che queste alterazioni non abbiano nulla in comune con le manifestazioni mentali. La loro conoscenza però è utile, perchè può servire a spiegare, almeno in qualche caso,

alcune delle complicazioni neurologiche, che in breve ora ricorderemo. Sono state infatti descritte emiplegie, emiparesi, afasie, stati parkinsoniani, quadri coreiformi. Più frequentemente, vengono riferite crisi di epilessia generalizzata. A questo titolo, riportiamo, sia pure con molte riserve, un caso capitato alla nostra osservazione.

CASO n. 27. — S. Vincenzo, a. 58.

Negative anamnesi familiare e fisiologica. Nella patologica, nulla, oltre una grave spagnola nell'epidemia del 1918. Nega lues e malattie veneree. Da qualche anno, senso di arteriopalmo. In questi ultimi tempi, pare che si sia astenizzato e anemizzato notevolmente. Il paziente avverte una sensazione abnorme alle ginocchia, una specie di ipoestesia, che gradualmente è risalita alle coscie, fino al perineo, e una netta ipoestesia plantare. Accusa nausea e sapore dolciastro in bocca. Qualche giorno fa, una lieve lipotimia.

All'e. o., oltre all'anemia di alto grado, ad una modica splenomegalia e ad una discreta ipertensione (170-90), nessun'altro dato patologico. Anche l'esame neurologico risulta praticamente negativo.

Esame emocromocitometrico: Hb. 50; Gl. r. 1.900.000; Val. gl. 1,31; macrocitosi ipercromica.

A distanza di un anno, sotto terapia epatica, il paziente era molto migliorato nella anemia e nelle condizioni generali: avvertiva sempre però la sensazione abnorme alle ginocchia e la ipoestesia plantare. Successivamente, per oltre tre anni, le condizioni rimasero immutate, se si eccettua una progressiva ripresa della crasi sanguigna fino alle cifre normali, indizio di una terapia razionale, che il malato ha continuato a fare. Dopo circa quattro anni dalla prima osservazione, in condizioni ematologiche perfette, in pieno benessere, mentre era a tavola, il malato, che non aveva mai sofferto disturbi del genere, perse improvvisamente conoscenza: durante questo periodo, che durò circa un'ora, il paziente appariva cianotico, con gli occhi sbarrati, aveva respiro stertoroso, emetteva bava dalla bocca, presentava qualche contrazione a carico dei muscoli innervati dal facciale S. e qualche scossa clonica al tronco e agli arti, si mordeva la lingua: perdita delle urine e delle feci. Ripresa la conoscenza, senza che residuasse alcun deficit apprezzabile, il paziente ebbe vomito alimentare. Fu constatato, in questa occasione, un aumento della pressione arteriosa sui 190-200 di massima.

Si tratta quindi di un anemico pernicioso sicuro, con qualche manifestazione neurologica, sia pure limitata alle sole parestesie, che, in condizioni di remissione della sua anemia, faceva per la prima volta nella sua vita un attacco epilettico tipico. Trattandosi di un iperteso che aveva raggiunto in quel periodo valori pressori elevati, si può anche considerare il caso come di pseudouremia eclamptica angiogena in campo arterio sclerotico ipertensivo. Ma, conoscendo la possibilità di queste manifestazioni nell'a.p., è logico pensare che in detto caso potesse trattarsi di una complicazione neurologica in corso di anemia di Biermer, che già manifestava da tempo qualche segno di compromissione nervosa. Per questo, abbiamo creduto interessante, sia pure con le dovute riserve, di ricordare quest'osservazione.

***

Prima di concludere questa nostra esposizione casistica, converrà ricordare, sia pure brevemente, lo stato attuale della terapia di queste manifestazioni neurologiche dell'a.p. Benchè discordanti le opinioni sui rapporti patogenetici fra anemia e sintomi nervosi, è quasi esclusivamente il trattamento antianemico, e, dalla scoperta di Murphy, il trattamento epatico, che viene ovunque adoprato in queste forme. I risultati dell'epatoterapia sono, come è noto, molto differenti a seconda dei vari autori. Le divergenze appaiono del resto spiegabilissime, quando si tenga conto da un lato della natura

delle lesioni e dei tessuti in cui si verificano, e dall'altro delle infinite cause d'errore nella valutazione dei sintomi. Si tratta, come è noto, di lesioni degenerative, che colpiscono soprattutto il midollo, i cui elementi non possiedono capacità rigenerative. Sarebbe veramente eccessivo pretendere che una terapia qualsiasi fosse in grado di riparare un focolaio vacuolare e di sclerosi, in cui gli elementi nervosi sono addirittura scomparsi. Potranno forse essere possibili fenomeni di compenso, ma certo non *restitutio ad integrum*. Del resto, in ogni organo e tessuto, la produzione di un fatto cicatriziale o di sclerosi implica necessariamente la scomparsa irreversibile del tratto interessato e non si comprende come dovrebbe essere diversamente per il sistema nervoso, proprio per un tessuto di cui si sa quanto siano problematiche le possibilità anatomiche di rigenerazione. Se non che, chi nega l'efficacia della terapia epatica sostiene, in base a casistiche spesso imponenti, l'insuccesso della cura anche in quei casi, e sono moltissimi, in cui il trattamento era intrapreso quando il quadro neurologico sembrava iniziale o addirittura mancava: nonostante la cura, le lesioni e i sintomi comparivano o progredivano, talora sino allo stadio terminale. Ma anche qui si può validamente obbiettare che i sintomi sfumati o iniziali sembravano solamente l'espressione di una lesione anatomica iniziale, giacchè è noto quanta scarsa corrispondenza vi sia in neurologia fra sintomo e lesione e, nel caso specifico, come spesso, a lesioni notevoli per estensione e profondità, corrispondano sintomatologie minime e come d'altra parte qualche volta ai sintomi non corrispondano persino lesioni anatomiche (Greenfield, Edin e O' Flynn). È questa una difficoltà della medicina in genere e della neurologia in specie, che rende spesso delicato un criterio sull'efficacia di una terapia. Oltre a questo, nelle complicazioni neurologiche dell'a. p. esistono numerose cause d'errore nella valutazione dei sintomi, che possono indicare una progressione o un miglioramento della lesione. Innanzi tutto, l'intera sintomatologia subiettiva, che, come si è visto, costituisce in molti casi gran parte nella sindrome, è così legata alle condizioni mentali dei malati, spesso tutt'altro che perfette, che il giudizio sulle sue modificazioni talora è tutt'altro che semplice. D'altra parte, molti dei sintomi che passano per neurologici non sarebbero per molti che la conseguenza diretta dell'anemia e di una malattia prolungata, che costringe i pazienti, spesso a lungo, nell'immobilità di un letto. Una debolezza eccessiva può persino giustificare una certa incoordinazione nei movimenti e un'andatura, che può sembrare atassica, può derivare dalle scadenti condizioni generali dovute ad una malattia esauriente, senza essere espressione di una compromissione neurologica vera e propria. L'epatoterapia allora risulterebbe efficace solo normalizzando la crasi ematica e rialzando le condizioni generali. Inoltre, in questi ultimi tempi, si va facendo strada il concetto che alcune delle manifestazioni neurologiche in corso di mielosi funicolare siano dovute a compromissioni dei nervi periferici: il fegato, che, come è noto, agisce con facilità su queste ultime, migliorerebbe un quadro neurologico, senza influire direttamente sul midollo. Infine, come fanno rilevare Grinker e Kandel, la stessa evoluzione della malattia può indurre in errore: così la scomparsa di una iperriflessia e di un ipertono e, viceversa, la riapparizione di riflessi

assenti e la riduzione di una ipotonia, possono, invece che dimostrare l'efficacia del trattamento, rappresentare la progressione, in una forma combinata, della lesione rispettivamente ai cordoni posteriori o agli anterolaterali. Se poi si tiene presente la possibilità di soste e remissioni spontanee (Nonne, Oppenheim) e di regressioni dei disturbi con i trattamenti sintomatici, che si usavano prima dell'avvento della terapia epatica (Bouchut e Froment) e l'impossibilità d'altra parte di stabilire una dose standard di fegato o dei suoi estratti sicuramente efficace sui sintomi nervosi, si comprende quanto realmente sia difficile la valutazione dell'efficacia dell'epatoterapia in queste forme. Per questi, e molti altri motivi, le opinioni sono tutt'ora divergenti e all'estero, come in Italia, accanto ad una schiera numerosa di autori che vantano successi terapeutici, ve ne è un'altra, non meno abbondante, che non riferisce che insuccessi. In un certo senso potrebbero essere più decisivi i lavori che tendono a dimostrare l'azione preventiva del trattamento epatico sulle manifestazioni nervose. Ma si comprende la difficoltà delle casistiche di questo tipo. Del resto, anche su questo argomento, l'accordo non è raggiunto e, mentre alcuni, come Strauss, Solomon, Schneider e Patek, sostengono un'azione preventiva, altri, come Needles, la mettono in dubbio o la negano. Oltre alla terapia epatica, sono stati vantati i successi in queste forme, sia in senso preventivo che curativo, della gastroterapia da Guttmann, Klima, Meulengracht, Witts, Wilkinson e da molti altri. Che l'efficacia superiore dei preparati di stomaco, in confronto a quelli di fegato, dipenda da una maggiore ricchezza del principio in questi contenuto o da una diversità nella sua intima struttura, se sia solo una questione quantitativa o anche qualitativa, non è ancora accertato. Delle altre terapie, da ricordare l'uso del ferro a forti dosi sostenuto da Sargant, del cervello segnalato da Ungley e delle terapie vitaminiche. Mentre l'uso della vitamina A, in base ai presupposti di Mellanby, non ha trovato larga applicazione, l'impiego della vitamina B, si è piuttosto generalizzato in seguito ai risultati di Bergel, Williams, Bergmann ed altri. Anche in Italia Rietti e Fuortes ne vantano i risultati e noi stessi ne abbiamo controllato in un caso l'efficacia.

Per finire questo rapido riassunto su un'argomento, di cui esiste una larghissima letteratura, ricorderemo infine la possibilità della comparsa o di un aggravamento di accidenti nervosi in corso di trattamento. Argomento questo valorizzato dai sostenitori dell'inefficacia della terapia. Anche a noi è occorso di vedere, durante il trattamento epatico, scomparire i riflessi in un caso ed esplodere una psicosi grave in un altro, ma ci sembra che constatazioni del genere largamente riportate nella letteratura (Bremer, Curschmann, Schilling, Goldmann, Di Guglielmo, Pollaci, Lombardi, Introzzi, Iacarelli, Costa e Ravera ecc.) non siano sicuramente probative per una inefficacia terapeutica, sopratutto quando si tenga conto del mancato parallelismo fra lesione anatomica e sintomatologia. Che poi in queste evenienze si tratti di una specie di reazione di Herxheimer, come pensa Schilling, è tutt'altro che dimostrato.

Riassumendo lo stato attuale di questo controverso problema, si può dire che la terapia epatica o meglio, come vogliono alcuni gastroepatica, giova realmente, anche se non completamente in via diretta, sulle manifestazioni neurologiche dell'a.p., purchè sia precoce, intensa e persistente, anche quan-

do il quadro ematico si è normalizzato e le condizioni nervose sono sensibilmente migliorate. Particolarmente efficace sulle lesioni periferiche e nelle forme psichiche, sembra agire nelle sindromi midollari con maggior effetto sui cordoni posteriori in confronto degli antero-laterali. In genere riescono più facilmente giustiziati i disturbi subiettivi e quelli che in un certo senso potrebbero essere imputati alle cattive condizioni generali di questi malati. Ma anche i segni certi di una lesione spinale, come p. es. il Babinski e le alterazioni dei riflessi, possono essere, sia pure con minor frequenza, normalizzati dal trattamento. Questo è anche il risultato della nostra esperienza. Con un trattamento epatico intenso per via parenterale (iniezioni all'inizio di preparati ad attività corrispondente a 5 kg. di fegato, 2 o 3 volte alla settimana, alternate negli altri giorni a iniezioni di preparati meno concentrati, ma ad azione terapeutica, almeno ematologicamente, sicura), associato per lo più a somministrazione di fegato fresco per os (200-300 gr. pro die), abbiamo visto i malati, liberati dalle penose parestesie, migliorare nelle condizioni mentali, riprendere le forze, riacquistare una andatura normale. Più resistenti, come del resto è universalmente riconosciuto, ci sono apparse le alterazioni dei riflessi e, solo in due casi, in uno dei quali del resto si associò un trattamento con vitamina B, si assistè alla loro parziale ricomparsa. Dobbiamo però convenire che la nostra casistica, in gran parte formata da casi al momento dell'osservazione frusti ed oligo-sintomatici, non può pesare molto sul problema dell'efficacia dell'epatoterapia in queste forme, benchè il fatto che in molti di questi casi a distanza di anni non si avesse una progressione del male possa in un certo senso deporre per un arresto della lesione. Ma la considerazione che in genere la terapia, all'infuori dei ricoveri ospitalieri, è stata sospesa o irregolarmente proseguita e il ripresentarsi, in occasione di ricadute, di sintomatologie nervose dello stesso tipo delle precedenti, ci lascia molto incerti in proposito e non esclude la possibilità che dette forme non si sarebbero magari, anche senza terapia, aggravate.

* * *

Le conclusioni che si possono trarre da questa nostra casistica, dopo quanto si è detto durante il trattamento dei vari quadri morbosi, non possono essere che schematiche. Il fatto che in sette anni di osservazioni siano capitati ben 27 casi di compromissioni neurologiche di varia entità, in corso di anemia perniciosa, ci convince che questa complicazione è anche da noi tutt'altro che rara. Non siamo in grado di fare delle percentuali, ma, considerando che nella nostra Clinica non abbiamo ricoverato con particolare scelta malati di a.p., la proporzione, sia pure approssimativa, dei casi con segni nervosi viene ad essere piuttosto elevata. Di certo, una percentuale in base alla nostra casistica, sia pure di casi non conclamati, sorpasserebbe largamente quelle riferite dagli autori italiani. In quanto ai dati di frequenza in rapporto all'età e al sesso, la nostra casistica è in accordo con le cognizioni comuni. Benchè possibili in ogni età, le sindromi neuro-anemiche appaiono più spesso nell'età media e, secondo noi, frequentemente anche nell'età avanzata, fin verso i 60 a.: in quanto al sesso è descritta una maggior frequenza fra gli uomini, come risulta in modo netto dai nostri casi.

I nostri malati erano tutti anemici e sicuramente perniciosi e per l'anemia ricorrevano alle nostre cure. All'esame da noi praticato risultavano i segni neurologici sopra descritti, la cui insorgenza, per quanto si riferisce alla subbiettività, era in genere posteriore a quella dell'anemia. Di questo però non possiamo essere assolutamente certi, giacchè le deposizioni dei malati erano spesso tutt'altro che sicure: basti dire che in più di un caso non veniva deposta una anemizzazione magari con globuli rossi che all'esame raggiungevano appena il milione! Per questo, non siamo in grado di portare un contributo al problema della frequenza con cui i segni nervosi precedono quelli ematologici.

Come si è già detto, la nostra casistica è fatta in gran parte di forme incomplete o fruste, se così possono chiamarsi quelle, in cui non esiste una lesione combinata o non sono al 100 % presenti tutti i segni neurologici di una lesione cordonale. In cinque casi, la sintomatologia era rappresentata quasi unicamente da parestesie: ma lievi alterazioni dei riflessi, segni di incipiente atrofia ottica, modificazioni della psiche, confermavano in molti di questi casi la reale partecipazione del sistema nervoso. In sette casi, la mancanza di uno o più riflessi tendinei, associata spesso a disturbi delle sensibilità profonde e dell'andatura, parlava per una compromissione, se non altro dominante, dei cordoni posteriori. È interessante notare come in più di un caso l'obbiettività consistesse solo nella mancanza di un riflesso, sul cui significato in realtà si potrebbe restare in dubbio, data l'età in genere avanzata di questi malati. Anche in questo gruppo, talora disturbi psichici e compromissioni del nervo ottico. Di forme, in cui risultasse una lesione simultanea, sia pure non grave, dei cordoni posteriori ed antero-laterali ne abbiamo osservati quattro casi: in due, coesistevano anche disturbi psichici. Riassumendo, in questo gruppo di 17 malati con sindromi medullo anemiche dominano per frequenza le parestesie ed i segni dei cordoni posteriori: anche quando erano presenti, i sintomi di compromissione piramidale non davano in genere al quadro morboso un'impronta caratteristica. Con una certa frequenza, furono osservati, anche in condizioni non eccessivamente gravi, disturbi degli sfinteri e sessuali. Fra i sintomi piuttosto rari, furono riscontrati disturbi della parola in due casi e tremori parkinsonoidi in un altro. Il decorso di queste sindromi, sia antecedentemente alla prima osservazione, che durante il trattamento e in controlli successivi, ci è sembrato allontanarsi da quello classico. Invece della progressione rappresentata in tre stadi, nei nostri pazienti, in base alle notizie anamnestiche e all'obbiettività, seguita in qualche caso anche a lungo, le manifestazioni neurologiche rimasero pressochè invariate, cedendo in parte alla terapia, senza evolvere col decorso riferito. Che dopo l'intervento terapeutico questo arresto fosse dovuto al fegato è probabile. Resta invece da spiegarsi la mancata progressione della sintomatologia nel periodo, talora lungo, prima dell'inizio del trattamento. L'unica interpretazione in proposito è che si sia trattato in questi casi di forme incomplete, a lesione localizzata ed a decorso non evolutivo. Comunque, la loro frequenza risulterebbe secondo noi piuttosto elevata, dato importante anche dal lato prognostico. Nel capitolo delle sindromi polinevro anemiche, abbiamo riportato tre osservazioni, in cui si poteva sospettare, sia pure con molte riserve, una

compromissione periferica allo stadio iniziale: in uno di questi casi, lesione del nervo ottico e in un altro, sindrome psichica e disartria. Infine, in sei altri malati, dominavano le alterazioni mentali, che in tre casi avevano addirittura richiesto il ricovero in manicomio. Se si tien presente la frequenza con cui queste manifestazioni sono comparse anche nei casi precedenti con lesioni midollari o dei nervi periferici, bisogna convenire che le complicazioni psichiche siano tutt'altro che eccezionali in corso di a.p. Come esempio di complicazioni cerebrali, all'infuori delle psicosi, viene infine riportato, con qualche riserva, il caso di un anemico, pernicioso, sofferente da tempo di parestesie, in cui si ebbe, senza precedenti, un attacco epilettico classico.

Dal lato terapeutico, l'impiego contemporaneo di forti dosi di preparati epatici per iniezioni e di fegato per os, fu seguito dalla scomparsa o dalla attenuazione di molti disturbi neurologici. Nella maggioranza dei casi i malati furono in grado di riprendere la vita attiva che avevano dovuto abbandonare, oltre che per le condizioni ematologiche, anche per le complicazioni nervose. In genere però, anche con miglioramenti di questa entità, persisteva qualche segno neurologico, come p. e. la mancanza di uno o più riflessi, a dimostrare la pregressa lesione nervosa.

Pervenuto in Redazione il 31 gennaio 1940.

RIASSUNTO

L'autore ha avuto modo di studiare in sette anni di osservazione 27 anemici perniciosi con manifestazioni neurologiche di vario tipo ed entità, appartenenti alle sindromi medullo, polinevro e encefalo anemiche. Dopo aver ricordato la scarsa casistica italiana sull'argomento e riassunto i principali quadri clinici, come sono riportati nella letteratura, espone brevemente la propria casistica, fatta in gran parte di forme fruste, ne analizza i tipi e le caratteristiche, mette in evidenza qualche sintomo non troppo frequente e conclude constatando come almeno in questi casi ci si discosti alquanto dai quadri e dal decorso classico. Conferma infine i buoni risultati della terapia epatica.

Roma, 1941 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier. C. Frugoni, dir. — A. Pozzi, resp.

Volume XLVIII Roma, 1° Giugno 1941 - XIX Num. 6

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

PREZZI D'ABBONAMENTO ANNUO AL « POLICLINICO » PER IL 1941

Singoli:	Italia	Estero	Cumulativi:	Italia	Estero
(1) LA SOLA SEZIONE PRATICA (settimanale)	L. 80	L. 125	(2) ALLE DUE SEZIONI (pratica e medica) . .	L. 125	L. 180
(1-a) LA SOLA SEZIONE MEDICA (mensile) .	L. 60 —	L. 70	(3) ALLE DUE SEZIONI (pratica e chirurgica)	L. 125	L. 180
(1-b) A SOLA SEZIONE CHIRURGICA (mensile) .	L. 60 —	L. 70	(4) ALLE TRE SEZIONI (prat., med. e chir.)	L. 165	L. 220

Un numero separato della SEZIONE MEDICA o della CHIRURGICA L. 6; della PRATICA L. 4,00

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA

Direttore: Prof. C. FRUGONI

Studio della "formula monocitica,, come prova funzionale del sistema reticolo-istiocitario.

Prof. M. TORRIOLI, aiuto docente - Dott. A. RAIMONDI, interno

RAPPORTI TRA STATO FUNZIONALE DEL S.R.I. E QUADRO MONOCITICO CIRCOLANTE

Le varie teorie sulla genesi del monocita non possono essere riassunte in breve, perchè il numero veramente cospicuo di lavori in proposito non permette rapide rassegne. Crediamo più opportuno esporre subito il nostro punto di vista sul quale si impernia quanto diremo in seguito.

Respingendo la teoria dell'origine linfocitica accettiamo la genesi emocitoblastica ed emoistioblastica del monocita; pur ammettendo, d'accordo con Kiyono, Evans, ecc., che accanto a cellule ad indirizzo citoevolutivo ematico monocitoide di derivazione emoistioblastica si debba riconoscere nel normale, ma soprattutto in alcune condizioni patologiche, la presenza in circolo di forme istioidi non ematologicamente evolute.

Quanto alla sezione reticolo-istiocitaria da cui la derivazione monocitaria sembra essere stata meglio dimostrata, pare si debbano mettere in primo piano le pareti dei sinusoidi e delle lacune, nonchè i tessuti strettamente emoistioblastici, mentre in un secondo piano va messo il midollo osseo in cui non pare che la monocitogenesi sia eccesivamente spiccata (Bloom 1928).

Per ciò che riguarda la teoria genetica dall'endotelio dei capillari veri e propri non sembra che a tutt'oggi esistano dati assolutamente probativi. La conoscenza, anzi, che abbiamo degli endoteli in circolo sembra escludere questa possibilità.

Si può quindi affermare che nel monocita inteso nel senso più vasto, ossia come la cellula mononucleare e non granulosa del sangue che non vada ascritta tra i linfociti, si debbano riconoscere almeno 3 tipi:

1) un monocita emocitoblastico che può in condizioni eccezionali presentarsi anche nella sua fase immatura di monoblasto emocitoblastico;

2) un monocita emoistioblastico, cellula che, pur manifestando chiaramente i caratteri emoistioblastici, mostra un netto indirizzo citoevolutivo ematico; anch'esso può, in condizioni patologiche, presentare la fase monoblastica;

3) cellule assolutamente indistinguibili dall'emoistioblasto sia morfologicamente che fisiologicamente (colorabilità vitale, attività macrofagica, ecc.) in pieno accordo con quanto già ammetteva Kiyono.

Resta sempre giustificata l'obiezione che per questo ultimo tipo di cellule non si debba parlare di monociti, appunto perchè si tratta di cellule non differenziate in senso ematico. Noi però riteniamo, pur riconoscendo la fondatezza di tale obiezione, che non sia opportuno creare una ulteriore suddivisione la quale non farebbe altro che aggravare la confusione già esistente in materia. Del resto il monocita emoistioblastico differisce già in maniera talmente sostanziale dal tipico monocita emocitoblastico che il riunire a questi due tipi di cellule un terzo gruppo non sembra una cosa del tutto arbitraria.

L'inclusione del terzo tipo di cellule nella classe dei monociti risulta poi utilissima se si vuole, come già hanno fatto Torrioli e De Muro nella malaria (1935), intraprendere uno studio sistematico sulla variazione dei singoli tipi monocitici nelle diverse malattie, assegnando a questa « formula monocitica » un valore di diagnosi funzionale di risposta del mesenchima. Secondo questi autori infatti un aumento dei monociti emocitoblastici rappresenterebbe la risposta immediata ad uno stimolo patologico che ancora non abbia investito il sistema reticolo-istiocitario. Questo manifesterebbe la sua reazione attraverso la immissione in circolo di un numero sempre maggiore di monociti istioidi, dapprima maturi, poi con carattere sempre più spiccato di immaturità; all'estremo di questa risposta del S.R.I. si troverebbe la immissione in circolo di forme del terzo tipo ossia cellule emoistioblastiche prive di ogni indirizzo citoevolutivo ematico.

Gli autori in questione spingevano ancora più oltre la loro concezione.

Già nelle forme del terzo tipo essi notarono frequentemente fenomeni regressivi nucleari e protoplasmatici che stavano a denotare una senescenza dell'elemento (finissime granulazioni citoplasmatiche, scarsa tingibilità del citoplasma, rilassamento della rete cromatinica, assenza di nucleoli ecc.). Orbene in condizioni patologiche (nella malaria: Torrioli e De Muro) e perfino nel normale (Jerace) si possono trovare forme monocitoidi profondamente degenerate, per lo più ridotte al solo nucleo o addirittura a reti grossolane ed irregolari di cromatina che non hanno più nulla della struttura nucleare normale (plaques réticulées degli autori francesi, ombre di Gumprecht). Anche queste « forme degeneranti » (Torrioli 1931) furono incluse nello studio complessivo del quadro monocitico e comprese nella valutazione funzionale, essendo

ad esse assegnato il valore di segno di sofferenza regressiva del S.R.I. Torrioli e De Muro giungevano così alla seguente classificazione:

1) monocita emocitoblastico;
2) monoblasto emocitoblastico;
3) monocita istioide;
4) monoblasto istioide;
5) monocita mesenchimale;
6) monocita degenerante.

La distinzione in forme mature ed in forme monoblastiche non è però indispensabile, trattandosi in genere per queste ultime di scarsi elementi. La classificazione suddetta si può quindi semplificare come segue:

1) monocita emocitoblastico (maturo ed immaturo);
2) monocita istioide maturo ed immaturo);
3) monocita mesenchimale;
4) monocita degenerante;

La descrizione data da Torrioli e De Muro è la seguente:

I gruppo (*monociti emocitoblastici*)

Comprende elementi poco più ampi dei grossi linfociti, tra i 15 e i 30 micron di diametro. Il contorno è in genere più o meno rotondeggiante, però alcune volte, specie su strisci non perfetti come tecnica o con elementi molto stipati, è un po' meno regolare. La colorazione tipica del protoplasma è di solito bleu-grigia; tutte le sfumature di colore sembrano possibili. Frequentissima è la presenza nel protoplasma di granuli azzurrofili più minuti, più irregolari di quelli dei linfociti, non attorniati da alone chiaro. Il nucleo, ovalare o reniforme, occupa abitualmente il centro dell'elemento. Il reticolo cromatinico è in genere fine ma compatto, e mentre non raggiunge mai la grandezza di massa del linfocito è anche lontano dalla regolarità del reticolo cromatinico emocitoblastico.

Le forme immature sono un po' più grandi dei monociti tipici, più o meno regolarmente rotondeggianti, con una basofilia protoplasmatica più netta, senza granulazioni azzurrofile. Il nucleo, pur presentando la stessa struttura cromatinica delle forme mature, dimostra una maggiore lassità di struttura e residui nucleolari abbastanza evidenti.

II gruppo (*monociti istioidi*)

Comprende elementi sempre intorno ai 30 micron di diametro, irregolarissimi nel contorno ma con margini sempre netti. Il colore del protoplasma varia moltissimo: da una basofilia netta a sfumature più o meno chiaramente ossifile.

I granuli azzurrofili possono essere abbondanti, scarsi o assenti. Il nucleo, di solito eccentrico, è grande, di aspetto irregolare, a contorni variabilissimi, spesso con insenature profonde, altre volte con prolungamenti a tipo di pseudopodo.

La cromatina si presenta a grossi blocchi evidentissimi, circoscriventi spazi non molto grandi ma chiaramente identificabili. Tali spazi in alcune cellule sono sempre piccoli, rotondeggianti, uniformemente distribuiti alla su-

perficie; in un secondo tipo sono nettamente a fessura disposti parallelamente, seguendo in genere il maggior asse del nucleo o circondando regolarmente le insenature di questo.

Nelle forme immature non si osservano mai nucleoli, nè residui nucleari.

Le forme immature tipiche si presentano sempre amplissime (4-5 volte il diametro delle emazie) con protoplasma a contorni irregolari, nettamente basofilo, seppur debolmente colorato, privo di granulazioni azzurrofile. Il nucleo molto grande, per lo più centrale, a contorni irregolari, frastagliati con insenature e lobature è costituito da evidenti blocchi di cromatina circoscriventi spazi chiari sempre più netti ed ampi di quelli del gruppo precedente, sia rotondeggianti che a fessure, talora contemporaneamente presenti nello stesso nucleo.

Anche qui mancano chiari nucleoli; ma non è raro osservare residui di essi.

III GRUPPO (*monociti mesenchimali*)

Comprende elementi a protoplasma amplissimo, debolmente ma nettamente basofilo, a contorni sfumati talmente da non essere più riconoscibili nei preparati non bene colorati.

Il nucleo è irregolare (reniforme, poligonale, lobato, ecc.) costituito da masse di cromatina piuttosto sottili ma chiaramente individuate, circoscriventi spazi chiari sempre evidenti, per lo più allungati e paralleli. Frequente la presenza di nucleoli azzurro chiaro, non circoscritti da forti addensamenti di cromatina.

IV GRUPPO (*monociti degeneranti*)

I caratteri del nucleo nelle forme meglio individuabili si avvicinano notevolmente a quelli del gruppo secondo e solo in alcuni casi a quelli del gruppo terzo. Quanto più evidente è la degenerazione protoplasmatica tanto più notevoli compaiono nei nuclei caratteri di regressione. Le masse cromatiniche perdono la nettezza dei contorni e compaiono spazi chiari vuoti tra una massa e l'altra mentre si presentano sempre più evidenti grossolane fenestrature del nucleo, che possono raggiungere tale entità da trasformarlo in un ammasso di cromatina grossolanamente reticolato, che non ha più nulla del nucleo normale (ombre di Gumprecht, plaques réticulées dei francesi).

Il tentativo di assegnare a questa « formula monocitica » il valore di prova funzionale del S.R.I. presuppone come dimostrato il fatto che una iperfunzione del sistema stesso comporti necessariamente una risposta ematica nel senso sopradescritto.

Nella impostazione di questo nostro studio noi diamo a tale tesi il valore di pura ipotesi di lavoro, dovendo appunto vagliarne la attendibilità attraverso i nostri risultati. Però già alcuni dati sperimentali deporrebbero in senso favorevole ad essa. Ad esempio Masugi (1927), Simpson (1928), Büngeler (1928), Volterra (1929), hanno osservato che la colorazione vitale (vale a dire una stimolazione del S.R.I.) aumenta il numero dei monociti non colorati. Analogamente Bloom (1928) ha provocato nei conigli monocitosi di alto grado con iniezioni ripetute di grandi quantità di colori colloidali. Si è obiettato (Jaffé 1938) che la colorazione vitale falsa i risultati influenzando la distribuzione delle cellule nucleate del sangue in generale. Ma ciò a nostro modo di vedere,

non infirma il valore delle prove, poichè troppo specifica e costante è la risposta.

E d'altronde anche il fatto che decorrono con monocitosi notevole proprio quelle malattie che più particolarmente interessano il S.R.I. ci sembra appoggiare l'idea di stretti rapporti genetico-funzionali fra tale sistema ed i monociti circolanti. Volendo cercare di vagliare con dati più precisi il valore diagnostico funzionale del quadro monocitico abbiamo creduto opportuno prendere in istudio tre malattie: il linfogranuloma, la leishmaniosi viscerale e la malaria. Per quanto riguarda il linfogranuloma ci troviamo di fronte ad una malattia che certamente tiene un posto di prima importanza tra le affezioni che elettivamente colpiscono il S.R.I. (ciò è ormai ammesso quasi all'unanimità in base a numerosi criteri sia clinici che anatomopatologici sui quali non è il caso di dilungarsi. Dimostrata è, ad es., la derivazione delle cellule di Sternberg oltre che dal reticolo-endotelio linfoghiandolare anche da quello della milza, del midollo osseo, del fegato — cellule di Kupfer — Priesel e Winkelbauer 1926; Coronini 1928. Analogamente altri autori parlano di derivazione delle cellule del granuloma dalle cellule avventiziali — Duering 1918; Lange 1925; Brandt 1929; — dall'emoistioblasto — Favre e Croizal 1931; — tutti dati che depongono per una concezione reticoloendoteliosica del morbo di Hodkgin — Piney 1931; Holler 1923).

Inoltre noi abbiamo scelto precisamente questa malattia tra le molte altre di tipo analogo perchè il linfogranuloma abitualmente non produce una cospicua monocitosi, quale almeno ci si attenderebbe tenuto conto della sua natura. Molti autori che hanno studiato la monocitosi nel morbo di Hodkgin (Aubertin 1927; Naegeli 1931; Klima 1931; Piney 1931; Rudsit 1928; Seyfarth 1926; Terplan e Mittelbach 1929; Ziegler 1927) affermano che un aumento dei monociti non è costante, nè di alto grado, e sovente inferiore a quello riscontrabile nella malaria, sepsi lenta, ecc. Solo la forma splenomeseraica dà abitualmente monocitosi.

Ora dato il nostro scopo era utile considerare un caso in cui la cifra bruta dei monociti non ci dava alcun ragguaglio. Accanto al linfogranuloma era logico porre una malattia tipicamente monocitogena quale la malaria e che pure rientra in pieno nella categoria delle affezioni eminentemente interessanti il S.R.I.

In terzo luogo abbiamo creduto opportuno prendere in esame un caso di leishmaniosi studiato a cominciare da uno stato di gravità notevole fino, attraverso la terapia, ad un periodo di netto miglioramento. Abbiamo con questo voluto raffrontare i dati ottenuti nel linfogranuloma, in cui lo stato funzionale del S.R.I. non è ancora ben chiarito, con quelli riscontrati in una malattia che colpisce elettivamente il S.R.I. ed in cui il miglioramento e la guarigione sono di certo strettamente connessi con la funzione del sistema stesso.

Infine abbiamo studiato la formula monocitica in alcuni soggetti normali allo scopo di avere un utile termine di paragone.

Come controprova abbiamo voluto eseguire parallelamente uno dei testi funzionali che, secondo noi, fino ad ora dà i risultati più relativamente attendibili in fatto di diagnosi funzionale del S.R.I. e cioè la « prova di Kauffmann ». Essa consiste nel provocare mediante l'applicazione sulla cute di un cerotto alla cantaride, la formazione di una bolla; nel liquido esaminato al microscopio si nota la presenza di leucociti neutrofili, qualche eosinofilo e basofilo: però il criterio su cui poggia il metodo è la presenza più o meno

notevole di monociti, dalla quale, per ragioni già ampiamente esposte, si deduce una maggiore o minore reattività del S.R.I.

Per gli strisci di sangue abbiamo usato la colorazione secondo il metodo May-Grümwald-Giemsa e solo per alcuni abbiamo adottato la colorazione di Giemsa (fissaggio in alcool metilico per 2-3 minuti e poi colorazione col liquido di Giemsa diluito in proporzione di una goccia per ogni cc. di acqua distillata).

Quanto alla prova di Kauffmann, l'abbiamo eseguita secondo la tecnica proposta da Becker a modifica del metodo originale di Kauffmann che presentava qualche inconveniente. Il procedimento è assai semplice: si applica sul lato esterno della coscia un cerotto alla cantaride grande all'incirca 2 cmq. dopo averlo leggermente scaldato. Lo si lascia in posto per 24 ore circa; si viene così a formare una bolla. Questa viene punta e il contenuto che ne fuoriesce a goccie si striscia su vetrini allo stesso modo che per il sangue. L'importante è di seccare rapidamente lo striscio appena eseguito.

Si colora col metodo Giemsa oppure May-Grümwald-Giemsa.

PROTOCOLLI

A) **Linfogranuloma** (12 casi - Strisci di sangue periferico - Prove di Kauffmann).

CASO I. — S. G., uomo. Anni 35.

Anamnesi remota: a 15 anni: malaria terzana benigna.

Anamnesi pross. ed es. obiettivo: 3 anni fa: tumefazione delle linfoghiandole laterocervicali, e poi di quelle sottomascellari, sopraclavicolari, ascellari, mediastiniche, inguinali. Epatosplenomegalia. Temperatura: intermittente ondulante con rialzi fino a 38°, 3 circa.

Striscio A: dopo due applicazioni Roentgen; in periodo febbrile (38,3).
Globuli bianchi: 6.700.
Formula leucocitaria: N. 73, E. 2, B. 0, M. 12, L. 13.
Formula monocitica: I 32, II 58, III 2, IV 8.
Cifre assolute per mmc. di sangue:
Formula leucocitaria: Neutr. 4891; Eos. 134; Bas. 0; Mon. 804; Linf. 871.
Formula monocitica: I 257; II 466; III 16; IV 64.

Striscio B: dopo 14 applicazioni di raggi X; in periodo di apiressia
Globuli bianchi: 8.500.
Formula leucocitaria: N. 67, E. 0, B. 1, M. 10, L. 22.
Formula monocitica: I 33, II 53, III 0, IV 14.
Cifre assolute per mmc. di sangue:
Formula leucocitaria: Neutr. 5762; Eos. 0; Bas. 86; Mon. 860; Linf. 1892.
Formula monocitica: I 284; II 456; III 0; IV 120.

CASO II. — P. V., uomo. Anni 26.

Anamnesi remota: a 6 anni: morbillo; a 25 anni: malaria terzana benigna.

Anamnesi pross. ed es. obiettivo: un anno fa: tumefazioni ghiandolari laterocervicali, nucali, inguinali. Epatosplenomegalia. Temperatura: remittente ricorrente (rialzi tra 37,°4. e 38°,6).

Striscio: dopo 5 applicazioni di raggi X; in periodo febbrile.
Globuli bianchi: 6.600.
Formula leucocitaria: N. 73, E. 1, B. 0, M. 9, L. 17.
Formula monocitica: I 26, II 59, III 2, VI 13.
Cifre assolute per mmc. di sangue:
Formula leucocitaria: Neutr. 4818; Eos. 66; Bas. 0; Mon. 594; Linf. 1122.
Formula leucocitaria: I 155; II 350; III 12; IV 77.

CASO III. — S. M., uomo. Anni 32.

Anamnesi remota: a 17 anni: tifo, a 21 anni: blenorragia.

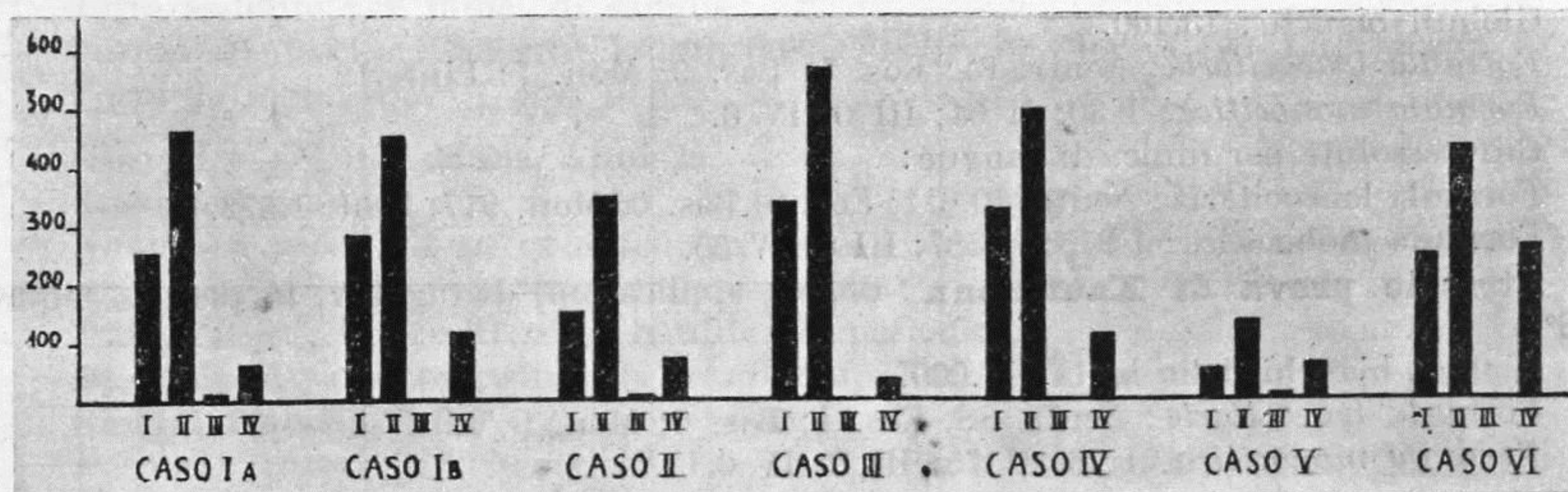
Anamnesi pross. ed es. obiettivo: circa un anno fa iniziarono tumefazioni laterocervicali che in seguito si diffusero alle linfoghiandole ascellari ed inguinali. Epatosplenomegalia modica. Temperatura: remittente periodica (rialzi fino a 38°,8).

Striscio: il paziente non è stato irradiato; in periodo di apiressia.
Globuli bianchi: 6.300.
Formula leucocitaria: N. 68, E. 1, B. 0, M. 15, L. 16.
Formula monocitica: I 36, II 60, III 0, IV 4.
Cifre assolute per mmc. di sangue:
Formula leucocitaria: Neutr. 4.284; Eos. 63; Bas. 0; Mon. 945; Linf. 1.008.
Formula monocitica: I 340; II 567; III 0; IV 38.

Caso IV. — C. R., uomo. Anni 13.
Anamnesi remota: a 5 anni: parotite epidemica, a 11 anni; reumatismo articolare acuto.
Anamnesi pross. ed es. obiettivo: circa 7 mesi fa: tumefazione alle linfoghiandole mediastiniche. Epatomegalia. Temperatura: intermittente ricorrente con rialzi sui 37°,9-38°,3.
Striscio: dopo 5 irradiazioni Roentgen; in periodo di apiressia.
Globuli bianchi: 15.600.
Formula leucocitaria: N. 84, E. 1, B. 0, M. 6, L. 9.
Formula monocitica: I 35; II 53; III 0; IV 12.
Cifre assolute per mmc. di sangue:
Formula leucocitaria: Neutr. 13.104, Eos. 156; Bas. 0; Mon. 936; Linf. 1.404.
Formula monocitica: I 328; II 496; III 0; IV 112.

Caso V. — V. L., donna. Anni 6. Diagnosi: linfogranulomatosi maligna varietà splenomegalica.
Anamnesi remota: niente di notevole.
Anamnesi patol. ed es. obiettivo: circa 2 anni fa tumefazioni linfoghiandolari latero cervicali, con febbre durata 2 mesi circa; poi stato di relativo benessere fino a 3 mesi fa quando è comparsa febbre a tipo remittente periodico, dimagramento, epatomegalia e notevole splenomegalia.
Striscio: dopo una applicazione di raggi X; in periodo febbrile (38°,2).
Globuli bianchi: 3.300.
Formula leucocitaria: N. 79, E. 0, B. 0, M. 8. L. 13.
Formula monocitica: I 20, II 52, III 4, IV 24.
Cifre assolute per mmc. di sangue:
Formula leucocitaria: Neutr. 2.607; Eos. 0; Bas. 0; Mon. 264; Linf. 429.
Formula monocitica: I 53; II 137; III 11; IV 63.

Caso VI. — P. V., uomo. Anni 27.
Anamnesi remota: a 20 anni: polmonite.
Anamnesi pross. ed es. obiettivo: circa un anno fa: tumefazione laterocervicale D., diminuita di volume in seguito ad irradiazioni. 8 mesi fa: nuovo aumento di detta tumefazione ghiandolare, seguita poi da ingrossamento delle linfoghiandole sopraclaveari, ascellari, inguinali. Epatosplenomegalia. Temperatura: a tipo intermittente periodico (rialzi fino a 39°,5).
Striscio: dopo 4 applicazioni di raggi X; in periodo febbrile.
Globuli bianchi: 8.500.
Formula leucocitaria: N. 80, E. 1, B. 0, M. 11, L. 8.
Formula monocitica: I 26, II 46, III 0, IV 28.
Cifre assolute per mmc. di sangue:
Formula leucocitaria: Neutr. 6.800; Eos. 85; Bas. 0; Mon. 935; Linf. 680.
Formula monocitica: I 243; II 430; III 0; IV 262.

CASO I A — CASO I B — CASO II — CASO III — CASO IV — CASO V — CASO VI

Linfogranuloma — Casi I - VI

Caso VII. — A. M., uomo. Anni 25.

Anamnesi remota: nulla di notevole.

Anamnesi pross. ed es. obiettivo: circa 2 mesi e mezzo fa: tumefazioni alle linfoghiandole laterocervicali, poi alle linfoghiandole sopraclaveari. ascellari, mediastiniche. Mai febbre.

Striscio: non preceduto da applicazioni di raggi X; in periodo di apiressia.

Globuli bianchi: 24.000.

Formula leucocitaria: N. 78, E. 4, B. 0, M. 7, L. 11.

Formula monocitica: I 25, II 65, III 2, IV 8.

Cifre assolute per mmc. di sangue:

Formula leucocitaria: Neutr. 18.720; Eos. 960; Bas. 0; Mon. 1.680; Linf. 2.610.

Formula monocitica: I 420; II 1.092; III 34; IV 134.

Caso VIII. — M. I., donna. Anni 34.

Anamnesi remota: A 5 anni: scarlattina, a 7: morbillo, a 10: pertosse, a 21: appendicite.

Anamnesi pross. ed es. obiettivo: circa 3 anni fa: tumefazione linfoghiandolare sopraclaveare sinistra ed in seguito nel mediastino. Notevole prurito. Notevole epatomegalia. Modica splenomegalia. Temperatura: intermittente ricorrente (rialzi fino a 38°-39°,5).

Striscio A: non preceduto da irradiazioni Roentgen; in periodo febbrile (38°).

Globuli bianchi: 12.000.

Formula leucocitaria: Neutr. 67; Eos. 4; Bas. 1; Mon. 9; Linf. 19.

Formula monocitica: I 20; II 56; III 2; IV 22.

Cifre assolute per mm. di sangue:

Formula leucocitaria: Neutr. 8.040; Eos. 480; Bas. 120; Mon. 1.080; Linf. 2.280.

Formula monocitica: I 216; II 605; III 21; IV 238.

Striscio B: non preceduto da applicazioni Roentgen; in periodo di apiressia.

Globuli bianchi: 13.550.

Formula leucocitaria: Neutr. 76; Eos. 0; Bas. 0; Mon. 13; Linf. 12.

Formula monocitica: I 30; II 60; III 0; IV 10.

Cifre assolute per mmc. di sangue:

Formula leucocitaria: Neutr. 10.298; Eos. 0; Bas. 0; Mon. 1.626; Linf. 1.626.

Formula monocitica: I 488; II 976; III 0; IV 162.

Striscio prova di Kauffmann: non preceduto da applicazioni Roentgen; in periodo febbrile (38°,5).

Globuli bianchi della bolla: 15.200.

Formula leucocitaria: Neutr. 89; Eos. 3; Bas. 0; Mon. 7; Linf. 1

Formula monocitica: I 35; II 58; III 1; IV 6.

Cifre assolute per mmc. di essudato:

Formula leucocitaria: Neutr. 13.528; Eos. 456; Bas. 0; Mon. 1.064; Linf. 152.

Formula monocitica: I 372; II 617; III 11; IV 64.

Caso IX. — B. O., donna. Anni 25.

Anamnesi remota: nulla di notevole.

Anamnesi pross. ed es. obiettivo: 1 anno fa: tumefazione ghiandolare sopraclaveare sinistra, seguita dopo 9 mesi da tumefazione delle linfoghiandole sopraclaveari di destra, nonchè delle linfoghiandole sottoclaveari, ascellari, mediastiniche. Epatomegalia. Temperatura: intermittente periodica con rialzi irregolari (37°,8-39°).

Striscio A: dopo 4 applicazioni Roentgen; in periodo febbrile (38°,2).

Globuli bianchi: 13.100.

Formula leucocitaria: Neutr. 81; Eos. 0; Bas. 0; Mon. 7; Linf. 12.

Formula monocitica: I 30; II 64; III 0; IV 6.

Cifre assolute per mmc. di sangue:

Formula leucocitaria: Neutr. 10.611; Eos. 0; Bas. 0; Mon. 917; Linf. 1.572.

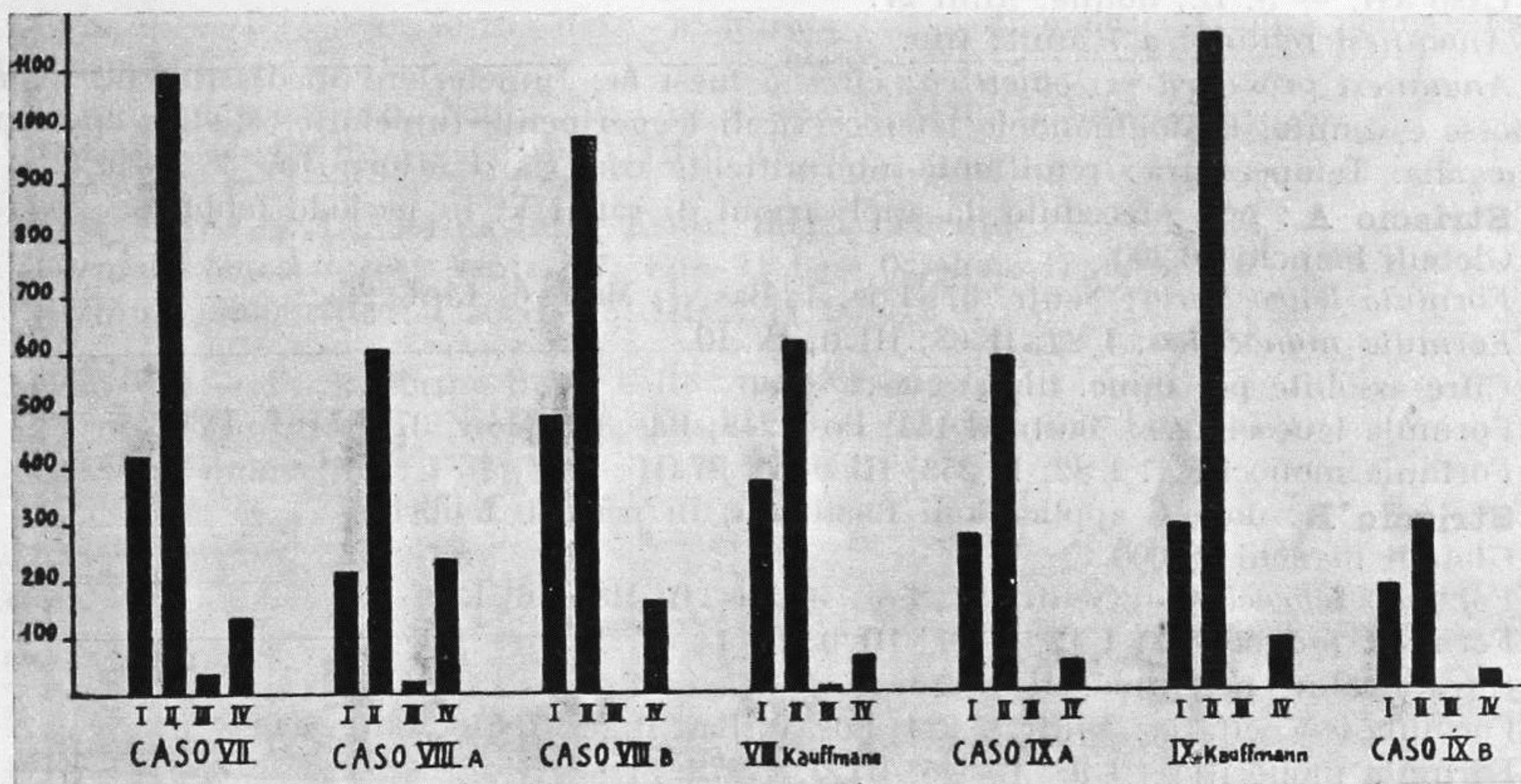
Formula monocitica: I 275; II 587; III 0; IV 55.

Striscio prova di Kauffmann: dopo 6 applicazioni di raggi X; in periodo febbrile (38°).

Globuli bianchi della bolla: 17.000.

Formula leucocitaria: Neutr. 88; Eos. 1; Bas. 0; Mon. 9; Linf. 1.

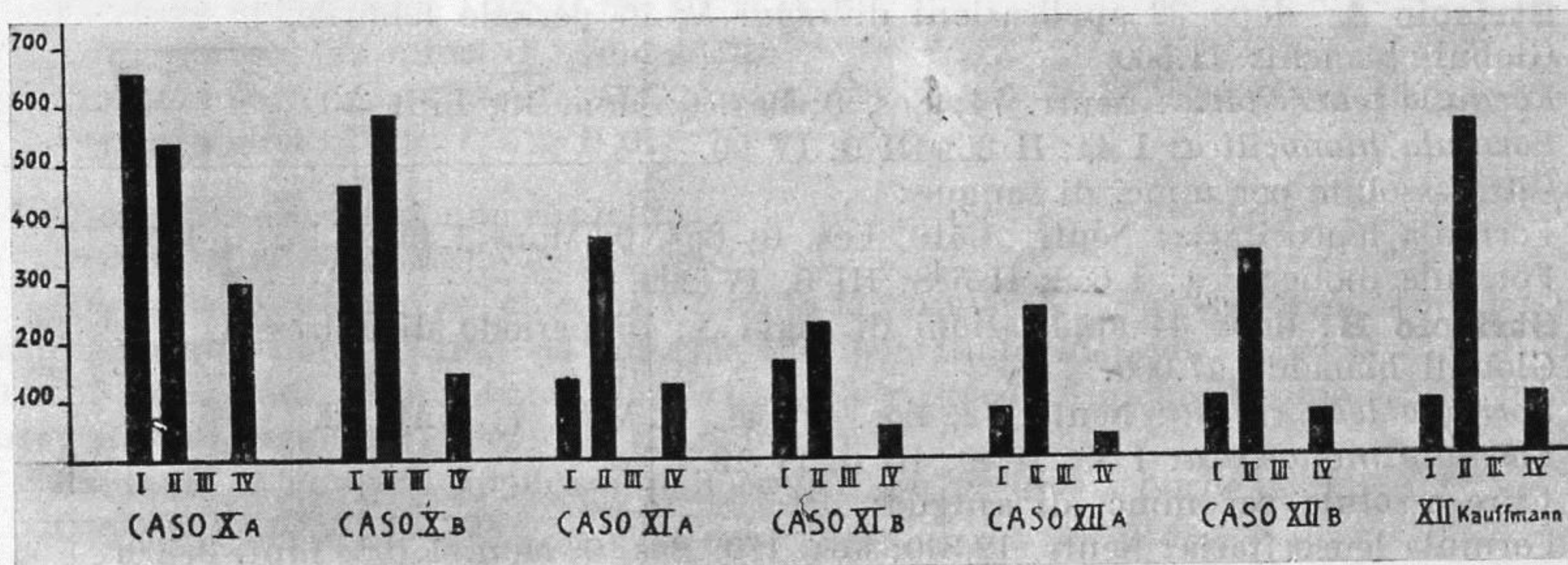
Formula monocitica: I 19; II 75; III 0; IV 6.

Cifre assolute per mmc. di essudato:
Formula leucocitaria: Neutr. 14.960; Eos. 170; Bas. 0; Mon. 1.530; Linf. 170.
Formula monocitica: I 291; II 1.147; III 0; IV 92.
Striscio B: dopo 12 irradiazioni Roentgen; in periodo di apiressia.
Leucocitosi: 10.200.
Formula leucocitaria: Neutr. 85; Eos. 0; Bas. 0; Mon. 5; Linf. 10.
Formula monocitica: I 36; II 58; III 0; IV 6.
Cifre assolute per mmc. di sangue:
Formula leucocitaria: Neutr. 8.670; Eos. 0; Bas. 0; Mon. 510; Linf. 1.020.
Formula monocitica: I 183; II 293; III 0; IV 31.

Linfogranuloma — Casi VII - IX

CASO X. — F. C., donna. Anni 37.
Anamnesi remota: nulla di notevole.
Ananmesi pross. ed es. obiettivo: da circa 9 mesi sono iniziate tumefazioni dapprima alle linfoghiandole cervicali, poi a quelle addominali e inguinali. Modica epatosplenomegalia. Temperatura: remittente - ricorrente con rialzi fino a 39°.
Striscio A: dopo 32 applicazioni di raggi X; in periodo febbrile.
Globuli bianchi: 11.500.
Formula leucocitaria: Neutr. 74; Eos. 0; Bas. 0; Mon. 13; Linf. 13.
Formula monocitica: I 44; II 36; III 0; IV 20.
Cifre assolute per mmc. di sangue:
Formula leucocitaria: Neutr. 8.510; Eos. 0; Bas. 0; Mon. 1.495; Linf. 1.495.
Formula monocitica: I 658; II 538; III 0; IV 299.
Striscio B: dopo 44 applicazioni di raggi X; in periodo di apiressia.
Globuli bianchi: 17.000.
Formula leucocitaria: Neutr. 72; Eos. 1; Bas. 0; Mon. 7; Linf. 20.
Formula monocitica: I 39; II 49; III 0; IV 12.
Cifre assolute per mmc. di sangue:
Formula leucocitaria: Neutr. 12.340; Eos. 170; Bas. 0; Mon. 1.190; Linf. 3.400.
Formula monocitica: I 464; II 583; III 0; IV 143.

CASO XI. — M. E., donna. Anni 26.
Anamnesi remota: non raccolta.
Anamnesi pross. ed es. obiettivo: da circa 1 anno: tumefazioni laterocervicali, sopraclaveari e ascellari. Epatosplenomegalia notevole.
Temperatura: intermittente - remittente, periodica.
Striscio A: non preceduto da irradiazioni Roentgen; in periodo di apiressia.
Globuli Bianchi: 7.100.
Formula leucocitaria: Neutr. 79; Eos. 2; Bas. 0; Mon. 9; Linf. 10.
Formula monocitica: I 21; II 59; III 0; IV 20.

Cifre assolute per mmc. di sangue:
Formula leucocitaria: Neutr. 5.609; Eos. 142; Bas. 0; Mon. 639; Linf. 710.
Formula monocitica: I 134; II 377; III 0; IV 128.
Striscio B: non preceduto da irradiazioni Roentgen; in periodo di apiressia.
Globuli bianchi: 7.500.
Formula leucocitaria: Neutr. 80; Eos. 0; Bas. 0; Mon. 6; Linf. 14.
Formula monocitica: I 37; II 51; III 0; IV 12.
Cifre assolute per mmc. di sangue:
Formula leucocitaria: Neutr. 6.000; Eos. 0; Bas. 0; Mon. 450; Linf. 1.050.
Formula monocitica: I 167; II 229; III 0; IV 54

Caso XII. — S. D., donna. Anni 27.
Anamnesi remota: a 7 anni: tifo.
Anamnesi pross. ed es. obiettivo: circa 5 mesi fa: tumefazioni mediastiniche seguite da tosse e vomito. Linfoghiandole laterocervicali leggermente tumefatte. Modica epatosplenomegalia. Temperatura: remittente-intermittente con rialzi attorno ai 38°,5-39°,5.
Striscio A: non preceduto da applicazioni di raggi X; in periodo febbrile.
Globuli bianchi: 6.200.
Formula leucocitaria: Neutr. 67; Eos. 4; Bas. 1; Mon. 6, Linf. 22.
Formula monocitica: I 22; II 68; III 0; IV 10.
Cifre assolute per mmc. di sangue:
Formula leucocitaria: Neutr. 4.154; Eos. 248; Bas. 62; Mon. 372; Linf. 1.364.
Formula monocitica: I 82; II 253; III 0; IV 37.
Striscio B: dopo 8 applicazioni Roentgen; in periodo febbrile.
Globuli bianchi: 8.600.
Formula leucocitaria; Neutr. 84; Eos. 0; Bas. 0; Mon. 6; Linf. 10.
Formula monocitica: I 19; II 67; III 0; IV 14.
Cifre assolute per mmc. di sangue:
Formula leucocitaria: Neutr. 7.224; Eos. 0; Bas. 0; Mon. 516; Linf. 860.
Formula monocitica: I 98; II 346; III 0; IV 72.
Striscio prova di Kauffmann: dopo 8 applicazioni Roentgen; in periodo febbrile.
Gl. bianchi della bolla: 12.500
Formula leucocitaria: Neutr. 85; Eos. 8; Bas. 0; Mon. 6; Linf. 1.
Formula monocitica: I 12; II 75; III 0; IV 13.
Cifre assolute per mmc. di sangue:
Formula leucocitaria: Neutr. 10.625; Eos. 1.000; Bas. 0; Mon. 750; Linf. 125.
Formula monocitica: I 90; II 562; III 0; IV 98.

Linfogranuloma — Casi X - XII

B) Malaria

(Dato che gli strisci di sangue malarico ci sono stati forniti senza che contemporaneamente ci fossero rese note le cifre delle rispettive leucocitosi, abbiamo costruito le grafiche in base alle cifre percentuali e non alle cifre assolute).

Caso I. — C. F., forma grave. Esito: miglioramento.
Formula leucocitaria: Neutr. 38; Eos. 1; Bas. 00; Mon. 25; Linf. 36.
Formula monocitica: I 18; II 55; III 3; IV 34.

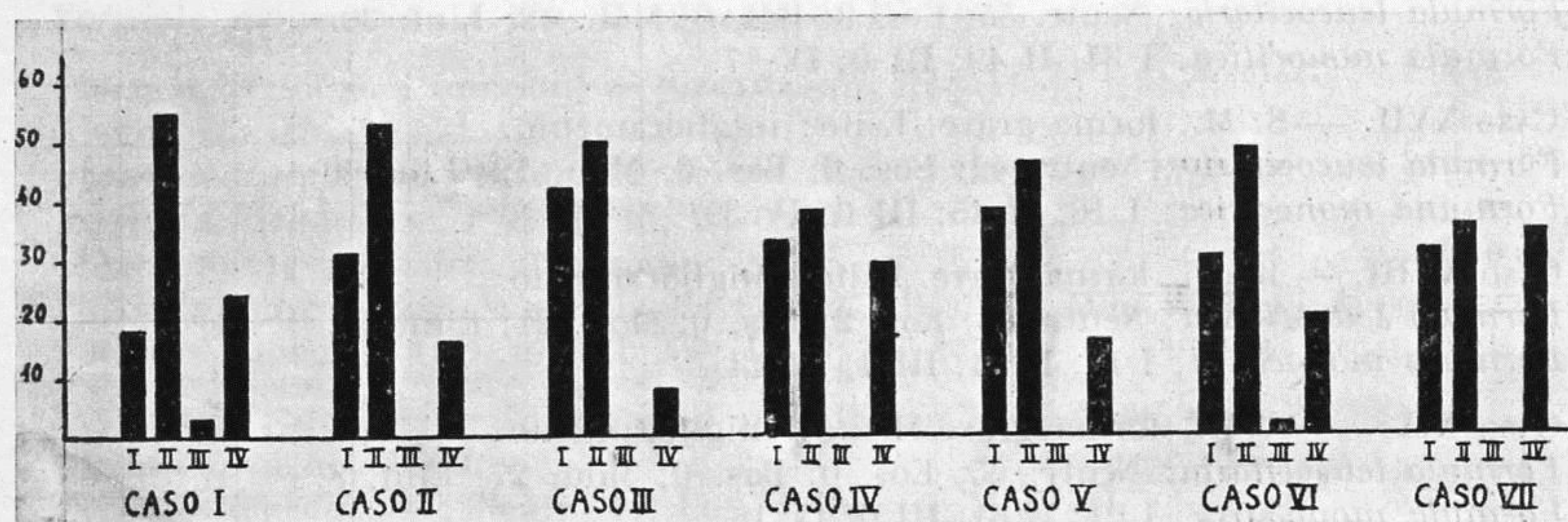
Caso II. — C. S., forma grave. Esito: miglioramento.
Formula leucocitaria: Neutr. 63; Eos. 1; Bas. 0; Mon. 20; Linf. 16.
Formula monocitica: I 31; II 53; III 0; IV 16.

Caso III. — C. S., forma lieve. Esito: miglioramento:
Formula leucocitaria: Neutr. 75; Eos. 0; Bas. 0; Mon. 5; Linf. 20.
Formula monocitica: I 42; II 50; III 0; IV 8.

Caso IV. — C. P., forma grave. Esito: miglioramento.
Formula leucocitaria: Neutr. 52; Eos. 4; Bas. 0; Mon. 14; Linf. 30.
Formula monocitica: I 33; II 38; III 0; IV 29.

Caso V. — D. G. A., forma lieve - recidivata (soffrì di malaria 1 anno prima). Esito: miglioramento.
Formula leucocitaria: Neutr. 70; Eos. 1; Bas. 0; Mon. 7; Linf. 22.
Formula monocitica: I 38; II 46; III 0; IV 16.

Caso VI. — G. D., forma lieve. Esito: miglioramento.
Formula leucocitaria: Neutr. 57; Eos. 1; Bas. 0; Mon. 17; Linf. 25.
Formula monocitica: I 30; II 48; III 2; IV 20.

Caso VII. — F. S., forma lieve. Esito: miglioramento.
Formula leucocitaria: Neutr. 56; Eos. 1; Bas. 0; Mon. 12; Linf. 31.
Formula monocitica: I 31; II 35; III 0; IV 34.

Malaria — Casi I - VII

Caso VIII. — F. A., forma grave. Esito: miglioramento.
Formula leucocitaria: Neutr. 56; Eos. 2; Bas. 0; Mon. 20; Linf. 22.
Formula monocitaria: I 32; II 44; III 0; IV 24.

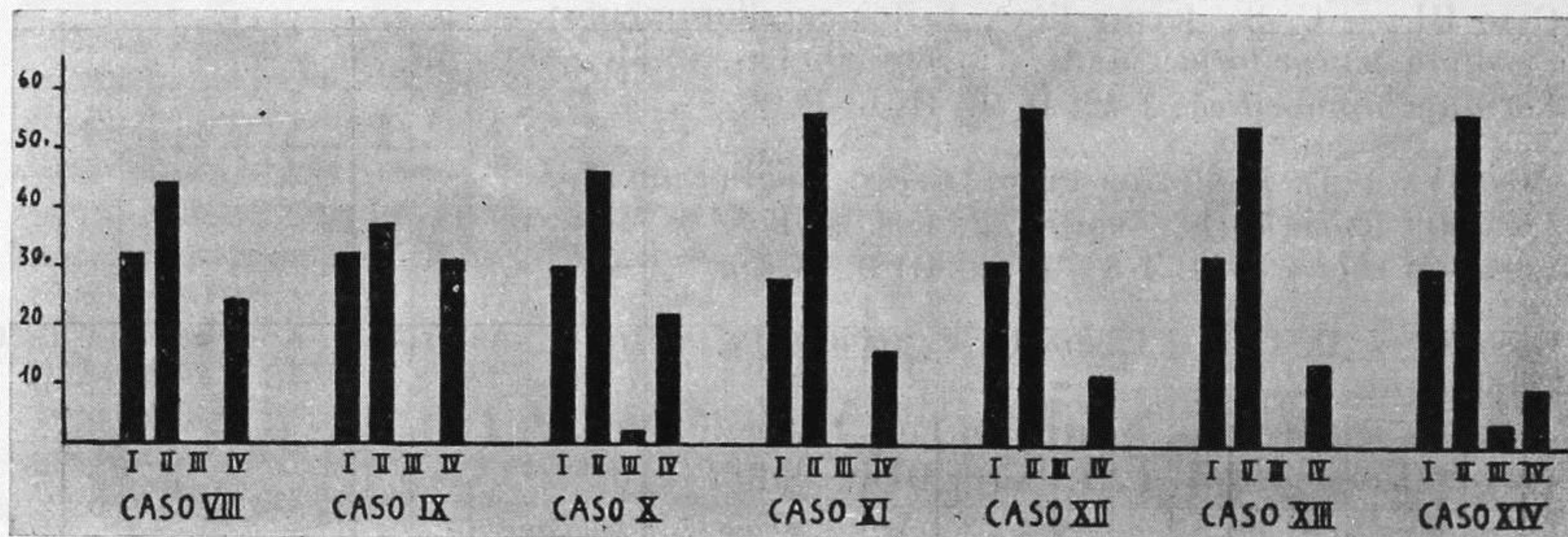
Caso IX. — L. M., forma non grave. Esito: miglioramento.
Formula leucocitaria: Neutr. 58; Eos. 1; Bas. 0; Mon. 15; Linf. 26.
Formula monocitica: I 32; II 37; III 0; IV 31.

Caso X. — L. D., forma grave. Esito: miglioramento.
Formula leucocitaria: Neutr. 59; Eos. 1; Bas. 0; Mon. 13; Linf. 27.
Formula monocitica: I 30; II 46; III 2; IV 22.

Caso XI. — M. G., forma lieve. Esito: miglioramento.
Formula leucocitaria: Neutr. 53; Eos. 0; Bas. 0; Mon. 11; Linf. 37.
Formula monocitica: I 28; II 56; III 0; IV 16.

Caso XII. — N. C., forma grave. Esito: miglioramento.
Formula leucocitaria: Neutr. 69; Eos. 1; Bas. 0; Mon. 10; Linf. 20.
Formula monocitica: I 31; II 57; III 0; IV 12.

Caso XIII. — O. A., forma lieve-recidivata (soffrì di malaria nei tre anni precedenti). Esito: miglioramento.
Formula leucocitaria: Neutr. 81; Eos. 1; Bas. 0; Mon. 4; Linf. 14.
Formula monocitica: I 32; II 54; III 0; IV 14.

Caso XIV. — P. N., forma gravissima. Esito: miglioramento.
Formula leucocitaria: Neutr. 61; Eos. 5; Bas. 0; Mon. 12; Linf. 22.
Formula monocitica: I 30; II 56; III 4; IV 10.

Malaria — Casi VIII - XIV

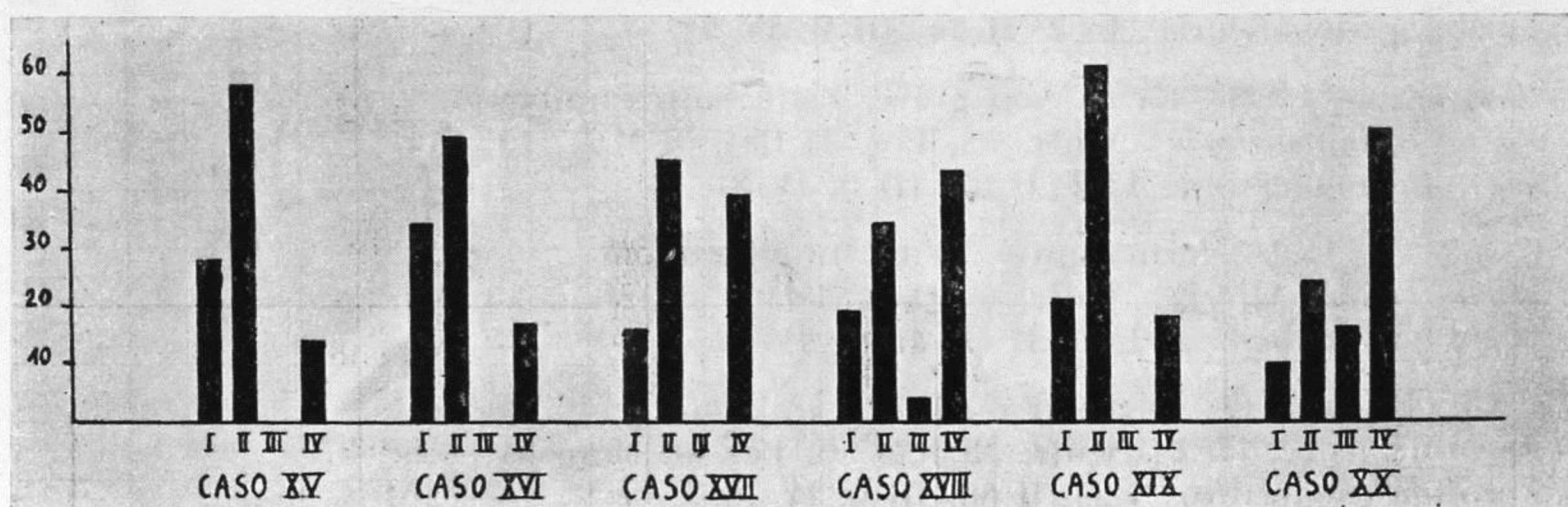
Caso XV. — S. D., forma non grave recidivata. Esito: miglioramento.
Formula leucocitaria: Neutr. 62; Eos. 3; Bas. 0; Mon. 16; Linf. 19.
Formula monocitica: I 28; II 58; III 0; IV 14.

Caso XVI. — S. G., forma gravissima. Esito: miglioramento.
Formula leucocitaria: Neutr. 55; Eos. 3; Bas. 0; Mon. 12; Linf. 30.
Formula monocitica: I 34; II 49; III 0; IV 17.

Caso XVII. — S. M., forma grave. Esito: miglioramento.
Formula leucocitaria: Neutr. 42; Eos. 6; Bas. 0; Mon. 12; Linf. 40.
Formuna monocitica: I 16; II 45; III 0; IV 39.

Caso XVIII. — R. G., forma grave. Esito: miglioramento.
Formula leucocitaria: Neutr. 58; Eos. 2; Bas. 0; Mon. 21; Linf. 19.
Formula monocitica: I 19; II 34; III 4; IV 43.

Caso XIX. — V. M., forma grave. Esito: miglioramento.
Formula leucocitaria: Neutr. 65; Eos. 0; Bas. 0; Mon. 27; Linf. 8.
Formula monocitica: I 21; II 61; III 0; IV 18.

Caso XX. — P. A., forma gravissima: perniciosa. Esito: letale, dopo pochi giorni.
Formula leucocitaria: Neutr. 69; Eos. 1; Bas. 0; Mon. 13; Linf. 17.
Formula monocitica: I 10; II 24; III 16; IV 50.

Malaria — Casi XV - XX

C) **Leishmaniosi** (1 caso - Strisci di sangue periferico - Prova di Kauffmann).

C. V., uomo, anni 26.

Anamnesi remota: a 13 anni: malaria terzana benigna

Anamnesi pross. ed es. obiettivo: nell'agosto 1939 inizio dell'attuale malattia con astenia, anemia, splenomegalia notevole, modica epatomegalia, febbre remittente con rialzi

fino a 38°,5-40° e preceduta da brivido. La febbre si è presentata ogni giorno. Il tumore di milza ha raggiunto il massimo (3 dita sotto l'ombelicale trasversa) verso il dicembre '39 e tale è rimasto fino al ricovero nella Clinica Medica (25-4-40).

All'ingresso oltre i sintomi suddetti i dati ematici erano i seguenti: G. R. 2.225.000; G. B. 2.400; Hb. 33; V. Gl. 0.75. Dopo 13 iniezioni di neostibosan la milza si è ridotta a tre dita sopra l'ombelicale trasversa, la febbre è cessata, i dati ematici sono i seguenti: G. R. 3.800.000; G. B. 5.500; Hb. 50; V. Gl. 0.66. Il paziente avverte di stare notevolmente meglio.

Striscio I: prima dell'inizio della terapia; in periodo febbrile (40°).
Globuli bianchi: 2.400.
Formula leucocitaria: Neutr. 52; Eos. 2; Bas. 1; Mon. 24; Linf. 21.
Formula monocitica: I 32; II 20; III 0; IV 48.
Cifre assolute per mmc. di sangue:
Formula leucocitaria: Neutr. 1.248; Eos. 48; Bas. 24; Mon. 576; Linf. 504.
Formula monocitica: I 184; II 115; III 0; IV 277.

Striscio II: dopo 3 iniezioni di neostibosan; in periodo febbrile (38°,6).
Globuli bianchi: 2.700.
Formula leucocitaria: Neutr. 57; Eos. 2; Bas. 1; Mon. 19; Linf. 21.
Formula monocitica: I 35; II 24; III 0; IV 41.
Cifre assolute per mmc. di sangue:
Formula leucocitaria: Neutr. 1.539; Eos. 54; Bas. 27; Mon. 513; Linf. 567.
Formula monocitica: I 180; II 123; III 0; IV 210.

Striscio III: dopo 4 iniezioni di neostibosan, in periodo febbrile (38°).
Globuli bianchi: 2.750.
Formula leucocitaria: Neutr. 58; Eos. 1; Bas. 0; Mon. 19; Linf. 22.
Formula monocitica: I 32; II 40; III 0; IV 28.
Cifre assolute per mmc. di sangue:
Formula leucocitaria: Neutr. 1.595; Eos. 27; Bas. 0; Mon. 523; Linf. 605.
Formula monocitica: I 167; II 209; III 0; IV 147.

Striscio IV: dopo la 5ª iniezione di neostibosan, in periodo febbrile (38°).
Globuli bianchi: 2.800.
Formula leucocitaria: Neutr. 44; Eos. 4; Bas. 0; Mon. 29; Linf. 23.
Formula monocitica: I 23; II 41; III 0; IV 36.
Cifre assolute per mmc. di sangue:
Formula leucocitaria: Neutr. 1.232; Eos. 112; Bas. 0; Mon. 812; Linf. 644.
Formula monocitica: I 187; II 333; III 0; IV 292.

Striscio V: dopo la 6ª iniezione di neostibosan; in periodo febbrile (37ª,7).
Globuli bianchi: 2.950.
Formula leucocitaria: Neutr. 50; Eos. 2; Bas. 0; Mon. 24; Linf. 24.
Formula monocitica: I 27; II 49; III 0; IV 24.
Cifre assolute per mmc. di sangue:
Formula leucocitaria: Neutr. 1.475; Eos. 59; Bas. 0; Mon. 708; Linf. 708.
Formula monocitica: I 191; II 347; III 0; IV 170.

Striscio VI: dopo 8 iniezion idi neostibosan; in periodo febbrile (37°,5).
Globuli bianchi: 3.000.
Formula leucocitaria: Neutr. 61; Eos. 2; Bas. 0; Mon. 13; Linf. 24.
Formula monocitica: I 33; II 39; III 0; IV 28.
Cifre assolute per mmc. di sangue:
Formula leucocitaria: Neutr. 1.830; Eos. 60; Bas. 0; Mon. 390; Linf. 720.
Formula monocitica: I 129; II 152; III 0; IV 109.

Striscio prova di Kauffmann: dopo 9 iniezioni di neostibosan; in periodo febbrile, (37°,3).
Globuli bianchi della bolla: 6.500.
Formula leucocitaria: Neutr. 94; Eos. 2; Bas. 0; Mon. 3; Linf. 1.
Formula monocitica: I 45; II 48; III 0; IV 7.
Cifre assolute per mmc. di liquido:

Formula leucocitaria: Neutr. 6.110; Eos. 130; Bas. 0; Mon. 195; Linf. 65.
Formula monocitica: I 88; II 93; III 0; IV 14.

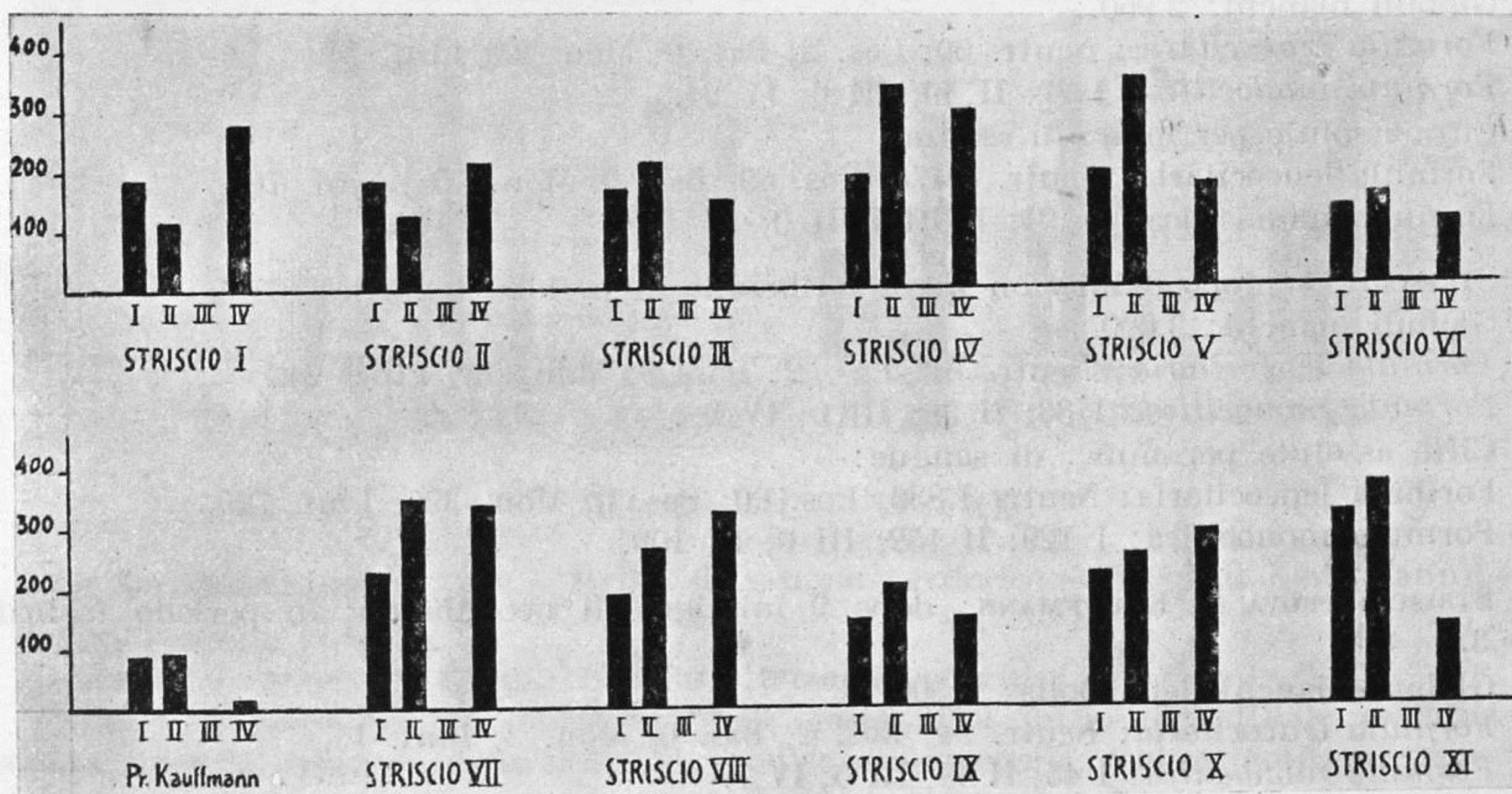
STRISCIO VII: dopo 10 iniezioni di neostibosan; in periodo febbrile (37°,3).
Globuli bianchi: 3.400.
Formula leucocitaria: Neutr. 45; Eos. 4; Bas. 1; Mon. 27; Linf. 23.
Formula monocitica: I 25; II 38; III 0; IV 37.
Cifre assolute per mmc. di sangue:
Formula leucocitaria: Neutr. 1.130; Eos. 136; Bas. 34; Mon. 918; Linf. 782.
Formula monocitica: I 229; II 349; III 0; IV 340.

STRISCIO VIII: dopo 11 iniezioni di neostibosan; in periodo febbrile (37°,3).
Globuli bianchi: 3.400.
Formula leucocitaria: Neutr. 56; Eos. 2; Bas. 1; Mon. 23; Linf. 18.
Formula monocitica: I 24; II 34; III 0; IV 42.
Cifre assolute per mmc. di sangue:
Formula leucocitaria: Neutr. 1.904; Eos. 68; Bas. 34; Mon. 782; Linf. 612.
Formula monocitica: I 188; II 266; III 0; IV 328.

STRISCIO IX: dopo 12 iniezioni di neostibosan in periodo di apiressia.
Globuli bianchi: 4.200.
Formula leucocitaria: Neutr. 51; Eos. 2; Bas. 0; Mon. 12; Linf. 35.
Formula monocitica: I 29; II 41; III 0; IV 30.
Cifre assolute per mmc. di sangue:
Formula leucocitaria: Neutr. 2.142; Eos. 84; Bas. 0; Mon. 504; Linf. 1.470.
Formula monocitica: I 146; II 207; III 0; IV 151.

STRISCIO X: dopo 13 iniezioni di neostibosan; in periodo di apiressia.
Globuli bianchi: 5.500.
Formula leucocitaria: Neutr. 60; Eos. 5; Bas. 1; Mon. 14; Linf. 20.
Formula monocitica: I 29; II 33; III 0; IV 38.
Cifre assolute per mmc. di sangue:
Formula leucocitaria: Neutr. 3.300; Eos. 275; Bas. 55; Mon. 770; Linf. 1.100.
Formula monocitica: I 223; II 254; III 0; IV 293.

STRISCIO XI: dopo 15 iniezioni di neostibosan; in periodo di apiressia.
Globuli bianchi: 5.500.
Formula leucocitaria: Neutr. 55; Eos. 6; Bas. 0; Mon. 15; Linf. 24.
Formula monocitica: I 39; II 45; III 0; IV 16.
Cifre assolute per mmc. di sangue:
Formula leucocitaria: Neutr. 3.025; Eos. 330; Bas. 0; Mon. 825; Linf. 1.320.
Formula monocitica: I 322; II 371; III 0; IV 132.

Leishmaniosi

D) **Controlli normali**

CASO I. — Globuli bianchi: 6.800.
Formula leucocitaria: Neutr. 61; Eos. 1; Bas. 0; Mon. 8; Linf. 30.
Formula monocitica: I 42; II 36; III 0; IV 22.
Formula leucocitaria: Neutr. 4.148, Eos. 68; Bas. 0; Mon. 544; Linf. 2.040.
Formula monocitica: I 228; II 196; III 0; IV 120.

CASO II. — Globuli bianchi: 7.100.
Formula leucocitaria: Neutr. 60; Eos. 3; Bas. 0; Mon. 5; Linf. 32.
Formula monocitica: I 44; II 42; III 0; IV 14.
Cifre assolute per mmc. di sangue:
Formula leucocitaria: Neutr. 4.260; Eos. 213; Bas. 0; Mon. 355; Linf. 2.272.
Formula monocitica: I 156; II 149; III 0; IV 50.

CASO III. — Globuli bianchi: 7.850.
Formula leucocitaria: Neutr. 64; Eos. 1; Bas. 0; Mon. 7; Linf. 28.
Formula monocitica: I 45; II 41; III 0; IV 14.
Cifre assolute per mmc. di sangue:
Formula leucocitaria: Neutr. 5.024; Eos. 78; Bas. 0; Mon. 550; Linf. 2.198.
Formula monocitica: I 247; II 226, III 0; IV 77.

CASO IV. — Gl. bianchi: 6.300.
Formula leucocitaria: Neutr. 66; Eos. 1; Bas. 0; Mon. 6; Linf. 27.
Formula monocitica: I 44; I I46; III 0; IV 10.
Cifre assolute per mmc. di sangue:
Formula leucocitaria: Neutr. 4.158; Eos. 63; Bas. 0; Mon. 378; Linf. 1.701.
Formula monocitica: I 167; II 174; III 0; IV 37.

CASO V. — Gl. bianchi: 8.200.
Formula leucocitaria: Neutr. 65; Eos. 2; Bas. 0; Mon. 8; Linf. 25.
Formula monocitica: I 40; II 43; III 0; IV 17.
Cifre assolute per mmc. di sangue:
Formula leucocitaria: Neutr. 5.330; Eos. 164; Bas. 0; Mon. 656; Linf. 2.050.
Formula monocitica: I 262; II 282; III 0; IV 112.

CASO VI. — Globuli bianchi: 7.400.
Formula leucocitaria: Neutr. 72; Eos. 1; Bas. 0; Mon. 6; Linf. 21.
Formula monocitica: I 34; II 39; III 0; IV 27.
Cifre assolute per mmc. di sangue:
Formula leucocitaria: Neutr. 5.328; Eos. 74; Bas. 0; Mon. 444; Linf. 1.554.
Formula monocitica: I 151; II 173; III 0; IV 120.

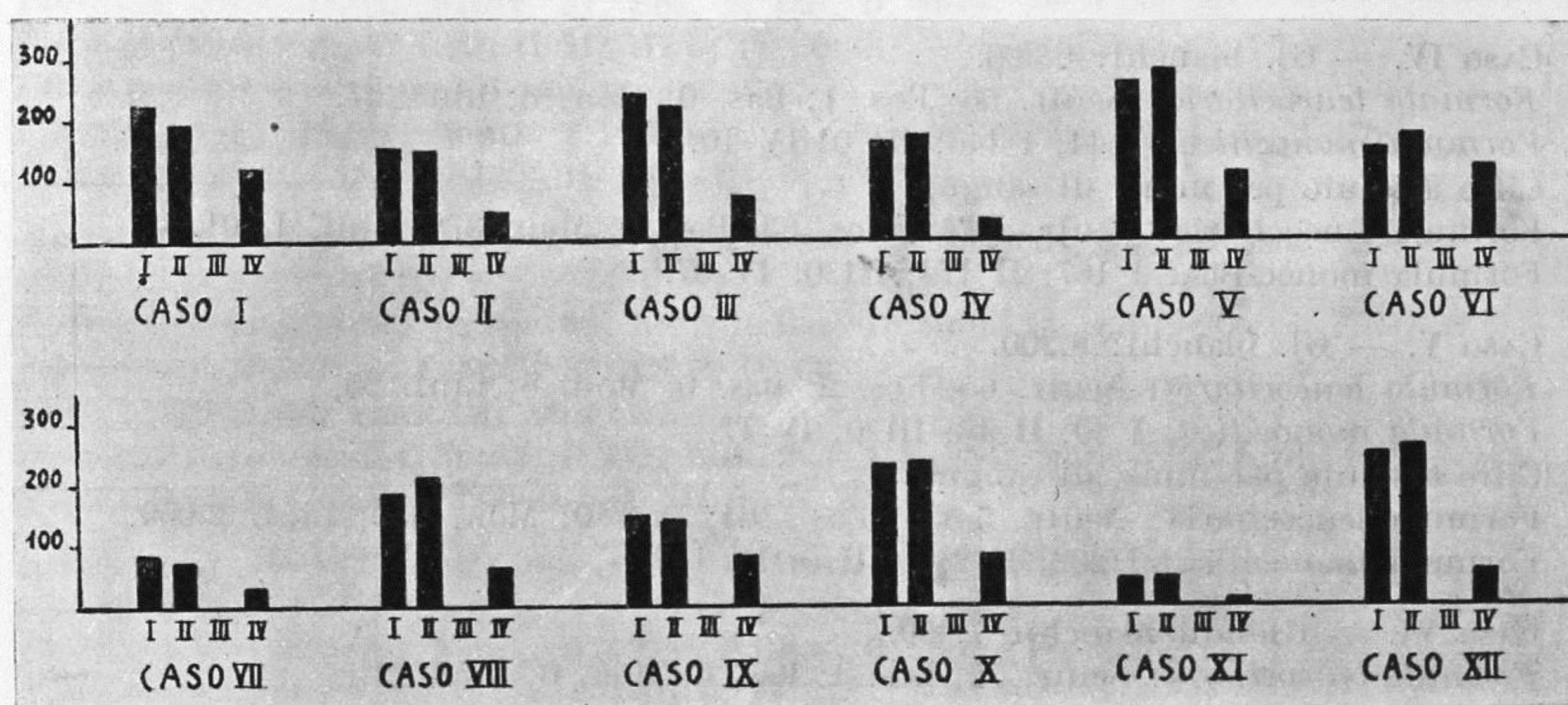
CASO VII. — Globuli bianchi: 6.500.
Formula leucocitaria: Neutr. 71; Eos. 1; Bas. 0; Mon. 3; Linf. 25.
Formula monocitica: I 44; II 39; III 0; IV 17.
Cifre assolute per mmc. di sangue:
Formula leucocitaria: Neutr. 4.615; Eos. 65; Bas. 0; Mon. 195; Linf. 1.625.
Formula monocitica: I 86; II 76; III 0; IV 33.

CASO VIII. — Globuli bianchi: 7.700.
Formula leucocitaria: Neutr. 67; Eos. 2; Bas. 0; Mon. 6; Linf. 25.
Formula monocitica: I 40; II 46; III 0; IV 14.
Cifre assolute per mmc. di sangue:
Formula leucocitaria: Neutr. 5.159; Eos. 154; Bas. 0; Mon. 462; Linf. 1.925.
Fomula monocitica: I: 185; II 212; III 0; IV 65.

CASO IX. — Globuli bianchi: 7.500.
Formula leucocitaria: Neutr. 67; Eos. 1; Bas. 0; Mon. 5; Linf. 27.
Formula monocitica: I 40; II 38; III 0; IV 22.
Cifre assolute per mmc. di sangue:
Formula leucocitaria: Neutr. 5.025; Eos. 75; Bas. 0; Mon. 375; Linf. 2.025.
Formula monocitica: I 150; II 143; III 0; IV 82.

Caso X. — Globuli bianchi: 7.900.
Formula leucocitaria: Neutr. 69; Eos. 2; Bas. 0; Mon. 7; Linf. 22.
Formula monocitica: I 42; II 43; III 0; IV 15.
Cifre assolute per mmc. di sangue:
Formula leucocitaria: Neutr. 5.451; Eos. 158; Bas. 0; Mon. 553; Linf. 1.738.
Formula monocitica: I 232; II 238; III 0; IV 83.

Caso XI. — Globuli bianchi: 6.900.
Formula leucocitaria: Neutr. 70; Eos. 1; Bas. 0; Mon. 8; Linf. 21.
Formula monocitica: I 41; II 45; III 0; IV 14.
Cifre assolute per mmc. di sangue:
Formula leucocitaria: Neutr. 4.830; Eos. 69; Bas. 0; Mon. 552; Linf. 1.449.
Formula monocitica: I 44; II 46; III 0; IV 10.

Caso XII. — Globuli bianchi: 8.100.
Formula leucocitaria: Neutr. 66; Eos. 1; Bas. 0; Mon. 7; Linf. 26.
Formula monocitica: I 44; II 46; III 0; IV 10.
Cifre assolute per mmc. di sangue:
Formula leucocitaria: Neutr. 5.346; Eos. 81; Bas. 0; Mon. 567; Linf. 2.106.
Formula monocitica: I 249; II 261; III 0; IV 57.

Controlli normali

Discussioni

Ai fini del nostro studio va innanzi tutto preso in considerazione il parallelo tra la prova di Kauffmann e la formula monocitica sanguigna. Basta osservare i protocolli per convincersi che l'unica differenza esistente è data dalla variazione delle cifre assolute, poichè in realtà le percentuali dei singoli gruppi sono quasi perfettamente sovrapponibili. Un solo caso dimostra una discordanza ed è quello della leishmaniosi (striscio di Kauffmann, pag. 213) in cui però il numero straordinariamente basso dei monociti del liquido di bolla infirma il valore della formula.

Se si considera poi la quantità globale dei monociti nel liquido di bolla, fatto che fino ad ora era da solo preso in esame nella valutazione della prova stessa, si notano discordanze notevoli. In un caso soltanto (linfogranuloma, caso XII, pag. 210) abbiamo trovato cifre perfettamente equivalenti; in tutti gli altri casi cifre di poco superiori (linfogranuloma, caso IX, pag. 208) o di poco inferiori (linfogranuloma, caso VIII, pag. 208) a quelle dei monociti del sangue, meno in un caso dove la cifra fu decisamente inferiore (leishmaniosi, striscio: prova di Kauffmann, pag. 213).

Giudicando la prova di Kauffmann solo in base a queste cifre si deve desumere che la valutazione funzionale del S.R.I. era positiva in tutti i casi e solo debolissimamente positiva nella leishmaniosi in cui la cifra raggiunta, 3 %, superava di poco quella normale: 1,8 %.

Concludendo quindi su questo punto possiamo dire che la prova di Kauffmann ci sembra sostituibile dallo studio della formula monocitica. Come risulta infatti chiaramente dai nostri protocolli, sia la cifra assoluta dei monociti del liquido di bolla, sia la qualità dei monociti stessi sono strettamente legati alla monocitosi circolante. È chiaro quindi che lo studio di quest'ultima vada preferito come più semplice per il ricercatore e sopratutto meno fastidioso per il malato. Riguardo alla formula monocitica sanguigna i risultati ci sembrano abbastanza netti. Per quanto concerne il linfogranuloma, che è la malattia da noi più ampiamente studiata possiamo affermare che la formula monocitica rivela alterazioni funzionali del S.R.I. che nè la cifra assoluta dei monociti circolanti nè la prova di Kauffmann lascerebbero sospettare. Se noi confrontiamo le curve dei controlli nel soggetto normale con quelle nel linfogranuloma, scorgiamo una netta prevalenza in quest'ultimo delle forme del secondo gruppo. Le forme del IV gruppo, rappresentate da cifre vicine al normale negli ammalati di media gravità, tendono ad aumentare sia negli ammalati gravi, sia in quelli che dopo irradiazioni presentavano evidentemente fatti regressivi imponenti in seno al tessuto linfogranulomatoso. Il III gruppo, costantemente assente nel normale, è scarsamente o per nulla rappresentato anche nel linfogranuloma. Se vogliamo avere un'idea del suo significato possiamo studiare ad es. il caso I (pag. 206): nello striscio A, preso in periodo febbrile e in condizioni gravi, esso è discretamente rappresentato, per poi diminuire negli strisci seguenti presi durante roentgenterapia, mentre il IV gruppo va rapidamente salendo. Altrettanto significativo è il caso VIII (pag. 208) non irradiato, in cui il III gruppo, presente in periodo febbrile, scompare in periodo di apiressia parallelamente al diminuire delle cellule del IV gruppo ed all'aumentare delle cellule del II gruppo. Questi dati quindi portano a credere che il passaggio in circolo di cellule del III gruppo rappresenti un segno di grave sofferenza reticolo-istiocitaria, al quale si deve dare forse anche maggior valore che non all'abbondanza di cellule degeneranti. Queste ultime infatti, presenti anche nel normale, possono essere aumentate anche in seguito ad interventi terapeutici, come la roentgenterapia, e d'altronde non significano altro che processi regressivi reticolo-istiocitari patologicamente accentuati rispetto al normale. La caduta in circolo di cellule del III gruppo sta invece a testimoniare un profondo pervertimento della fisiologia reticolo-istiocitaria quale si può avere solo nei casi di deciso impegno patologico del S.R.I. Infine l'aumento delle cellule del II gruppo pur deponendo per un impegno funzionale notevole del sistema stesso, assume un significato fisio-patologico profondamente diverso. Va innanzi tutto notato che il II gruppo è ampiamente rappresentato anche nel normale e costituisce anzi talvolta il gruppo numericamente prevalente sugli altri. Ad esso va assegnato un significato nel senso di una attività ordinata ed efficiente del S.R.I. che stimolato ad una iperfunzione su piano normale nelle sue stazioni centrali reagisce con una iperproduzione di monociti, come abbiamo visto che avviene negli animali colorati vitalmente. Troviamo così cifre alte nel

II gruppo in tutti i casi in condizioni discrete, ed in cui il miglioramento spontaneo o provocato è evidente. Tipico in questo senso il comportamento del II gruppo nel corso della leishmaniosi in trattamento: mentre in partenza esso fornisce cifre notevolmente basse, durante la cura e nel corso del progressivo miglioramento esso aumenta rapidamente per poi tornare verso la fine del trattamento a valori vicini al normale. Solo un persistere in gran quantità delle forme degeneranti sta ad indicare l'impegno patologico dell'organismo. Sempre in questo caso di leishmaniosi la prova di Kauffmann si è rivelata di un significato nettamente minore. Mentre la formula monocitica sanguigna ci mostra l'intimo mutamento nello stato funzionale del S.R.I. la prova di Kauffmann ci dà appena il 3 % di monociti, cifra che dovrebbe stare ad indicare una scarsa reazione reticolo-istiocitaria.

Anche più dimostrative circa il significato del II gruppo risultano le formule ottenute nella malaria. In tutte queste il II gruppo è il più abbondantemente rappresentato e in molti casi predomina assolutamente sugli altri.

Ora se si tiene presente che in tutti questi casi l'esito fu in guarigione e che tutti vennero dimessi dall'ospedale in netto miglioramento anche delle condizioni generali ci sembra logico pensare che la costante prevalenza del II gruppo stia a dimostrare la efficiente reazione difensiva reticolo-istiocitaria.

In concordanza poi con quanto abbiamo visto nella leishmaniosi, in tutti i casi di malaria volti a guarigione pur dopo un decorso grave troviamo per nulla o in proporzioni minime rappresentato il III gruppo. Questo compare invece decisamente nell'unico caso di perniciosa mortale preso in esame (caso XX pag. 212). La formula ottenuta in questo caso ci sembra esprimere chiaramente il grado di sofferenza del S.R.I.: cifre alte di cellule degeneranti e numero relativamente alto di forme mesenchimali non evolute in senso ematico: contemporaneamente cifre subnormali del I e II gruppo. Come interpretazione funzionale si può pensare quindi ad un impegno brusco e profondamente lesivo del S.R.I. che non reagisce su piano normale con la produzione di monociti di derivazione istioide però con indirizzo citoevolutivo ematico ben evidente.

Ci resta a parlare del significato del I gruppo: questo è certamente indipendente dalle variazioni funzionali reticolo-istiocitarie perchè geneticamente diverso. Però nel quadro generale della formula monocitica appare collegato intimamente al II gruppo: si può dire infatti che esso vari in modo inverso rispetto alle cifre dei monociti istioidi, pur mantenendo una certa individualità. Ammettendo una genesi emocitoblastica degli elementi del I gruppo è possibile inquadrarli nell'attività del sistema produttore di cellule ematiche. Dato però che il loro variare non può essere collegato genericamente con l'attività midollare (assistiamo infatti nel caso della leishmaniosi ad una immissione notevole in circolo di queste forme, mentre chiari sono i deficit della leucopoiesi; V. strisci 1, 2) si deve ammettere che tali elementi rappresentino un particolare indirizzo citoevolutivo dell'emocitoblasto indipendente e qualche volta in contrasto con l'attività emoformativa di questo elemento staminale.

In base a queste considerazioni crediamo opportuno formulare le seguenti conclusioni:

1) lo studio della « formula monocitica », come da noi proposta, assume valore diagnostico-funzionale del S.R.I. Da questo punto di vista essa

si rivela superiore alla prova di Kauffmann, che è una delle poche esistenti in questo campo.

2) come quadro di stimolazione del S.R.I. va preso in considerazione l'aumento in cifre assolute del II, III, e IV gruppo. Circa però il tipo della risposta il comportamento di ciascuno di questi tre gruppi assume un valore diverso ben definito:

a) l'aumento delle cellule del II gruppo (monociti istioidi) sta a significare una reazione svolgentesi su un piano fisiologico normale solo quantitativamente accentuata e rappresenta quindi l'ideale della reazione efficace;

b) il passaggio in circolo e l'aumento delle cellule del III gruppo (monociti mesenchimali) ossia elementi ancora tipicamente istioidi senza nessun indirizzo citoevolutivo ematico e completamente assenti nell'individuo normale sta invece a rivelare un tipo di reazione decisamente patologico e tumultuoso che assume quindi valore di fenomeno tipicamente regressivo;

c) le cellule del IV gruppo (monociti degeneranti) rappresentano infine lo scarico in circolo di forme fisiologicamente (presenza nel normale) o patologicamente senescenti ed alterate. Un notevole aumento di questo tipo di cellule va interpretato come una esagerazione dei processi distruttivi in seno al S. R. I.; non assume mai però il significato nettamente patologico attribuibile alle cellule del III gruppo.

Riassunto

Col termine di « Formula monocitica » proposto per la prima volta da Torrioli e De Muro si intende una classificazione dei monociti circolanti in alcuni gruppi, in base a caratteristiche morfologiche che sono anche espressione di differenze genetiche e funzionali.

La suddivisione in sei gruppi proposta dai suddetti autori è stata nel presente lavoro semplificata ed i monociti circolanti sono stati distinti in quattro gruppi così rappresentati:

I Gruppo: Monociti emocitoblastici.
II Gruppo: Monociti istioidi (o emoistioblastici).
III Gruppo: Monociti mesenchimali.
IV Gruppo: Monociti degeneranti.

Partendo dalla ipotesi di un rapporto tra funzione del sistema reticolo-istiocitario e monocitosi circolante si è voluto studiare il comportamento della « formula monocitica » in tre malattie interessanti il S. R. I. e cioè: Il linfogranuloma, la malaria e la leishmaniosi viscerale, istituendo contemporaneamente il confronto con un'altra prova funzionale del S. R. I. e cioè la « prova di Kauffmann » (esame citologico del liquido di una bolla ottenuta con un vescicatorio).

Si è visto così che lo studio della monocitosi sanguigna può dare gli stessi o migliori risultati della prova di Kauffmann e che con il semplice esame in uno striscio di sangue del comportamento dei vari gruppi di cui si compone la formula monocitica si possono fare interessanti deduzioni sulla funzionalità del S. R. I. in quanto:

a) un aumento dei monociti istioidi può significare una reazione del S. R. I. in campo fisiologico;

b) la presenza di monociti di tipo mesenchimale denota lo svolgersi di fenomeni nettamente patologici;

c) l'aumento dei monociti degeneranti indica l'intensificarsi in seno al S. R. I. di processi distruttivi che però in proporzioni ridotte si verificano anche nel normale.

BIBLIOGRAFIA

1) AUBERTIN C. *Le sang dans la lymphogranulomatose maligne*. Paris méd., 17, 30, 1927.
2) BLOOM W. *Origin and nature of the monocyte*. Folia haematol., 37, I, 1928.
3) BÜNGELER W. *Vitale Speicherung und Blutmonozyten*. Folia haematol., 37, 204, 1928.
4) CORONINI C. *Ueber das Paltauf-Sternberg'sche Lymphogranulom*. Beitr. z. path. Anat., 80, 405, 1928.
5) DUERING M. *Zur Pathologie und Klinik des Lymphogranulom*. Deutsch. Arch. f. Klin. Med., 127, 76, 1918.
6) EVANS F. *An experimental study of the mononuclear cells of the blood and tissues*. Arch. Int. Med., 18, 692, 1916.
7) FAVRE M. e CROIZAL P. *Caractères généraux du granulome malin, tirés de son étude anatomo-clinique*. Ann. d'anat. path.. 8, 838, 1931.
8) FERRATA A. *Le emopatie*. Milano, Soc. Ed. Libraria. Ed. I, 1918; Ed. II, 1933-35.
9) HOLLER C. *Studien ueber die Stellung der Monozyten im System der Blutzellen*. Folia haematol., 29, 84, 1923.
10) JAFFÉ R. H. In: *Handbook of Haematology*. New York, Downey, Vol. II, 977, 1938.
11) JERACE F. *Modificazione della formula leucocitaria nella malaria umana sperimentale*. Riv. di Malariologia Sez. N. 2, 1934.
12) KIYONO K. *Die vitale Karminspeicherung*. Jena, Fischer, 1914.
13) KLIMA R. *Ueber Blutbefunde bei Lymphogranulomatose*. Wien. Klin. Wchnschr., 44, 445, 1931.
14) LANGE M. *Zur Lymphogranulomatose des Darmes*. Frankfurt. Ztschr. f. Path., 31, 440, 1925.
15) MASUGI M. *Ueber die Beziehungen zwischen Monozyten und Histiozyten*. Beitr. zur Path. Anat., 76, 396, 1927.
16) NAEGELI O. *Blutkrankheiten und Blutdiagnostik*. Berlin, Springer, Ed. 4, 1923; Ed. 5, 1931.
17) PINEY A. *Recent advances in haematology*. Ed. 3ª, Phila, Blakiston, 1931.
18) PRIESEL R. e WINKELBAUER A. *Placentare Uebertragung des Lymphogranulom*. Wirchows Arch., 262, 749, 1926.
19) RUDSIT R. *Ueber einen Fall von Lymphogranulomatosis maligna kombiniert mit Tukulose*. Folia haematol., 36, 358, 1928.
20) SEYFARTH C. *Die Malaria*. In: Henke e Lubarsch: *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*. Vol. I. Berlin, Springer, I, p. 1, 178, 1926.
21) SIMPSON M. E.*American Literature for 1926 and 1927 in which supravital and vital stains have been applied to the problems of blood forming organs and connective tissue*. Folia haematol., 37, 94, 1928.
22) TERPLAN K. e MITTELBACH M *Beitrage zur Lymphogranulomatose und zu anderen eigenartigen, verallgemeinerten Granulomen der Lymphknoten*. Wirchows Arch., 271, 759, 1929.
23) TORRIOLI M. *La fagocitosi nella malaria*. Riv. di Malariol., fasc. 3, 1931.
24) TORRIOLI M. e DE MURO P. *Monocitosi malarica. Riv. di Malariol*., sez. I, n. 1, 1935.

II.

Clinica delle Malattie Nervose e Mentali della R. Università di Roma
Direttore: Prof. Ugo Cerletti

Su i tumori ed i granulomi diffusi delle meningi.

(Discussione di un raro reperto di difficile classificazione)

Dott. Lucio Bini, assistente e libero docente.

L'analisi clinica ed anatomopatologica di un malato occorso alla nostra osservazione, ci ha messo di fronte ad un reperto molto raro di lesione diffusa delle meningi, la cui classificazione nosografica non è agevole. Crediamo perciò utile riferire il nostro studio, soffermandoci anche in una sintesi critica di un capitolo della patologia del neurasse, che in molti punti non risulta ancora chiaramente sistemato nella nosografia clinica ed anatomo-istologica.

STORIA CLINICA

S. E., 17 anni, studente. Il nonno paterno morì a 72 anni per carcinoma del fegato: la madre ebbe quattro gravidanze a termine, una seguita da parto prematuro e due interrotte da aborti, i nati sono tutti viventi. Il p. è secondogenito, nato a termine da parto eutocico. Normali i primi atti fisiologici e lo sviluppo psico-fisico dell'infanzia e della fanciullezza. A 6 anni pertosse e varicella. A 13 anni bronchite grave: a 15 anni morbillo con polmonite bilaterale. Nello stesso anno, dopo una caduta dalla bicicletta con successivo breve svenimento, accusò mal di capo per pochi giorni. A 14 anni, dopo una ferita accidentale con filo spinato ebbe crisi tetaniche localizzate all'arto superiore D.; cessate dopo un mese.

Nel marzo 1936, un anno e due mesi prima dell'attuale ingresso in Clinica ammalò di un'affezione febbrile di modico grado e bronchite, diagnosticata di natura influenzale. Dopo una ventina di giorni migliorò notevolmente, ma dopo due altre settimane, verso i primi di aprile, tornò febbre intermittente sui 38°. Nella stessa epoca il p. cominciò ad accusare dolore nella regione lombare e nella natica di S. Tale dolore aumentò di intensità: dopo un mese circa insorse anche nel polpaccio del lato opposto ed il p. si accorse di avere la sensibilità più ottusa nella coscia Sin.

Nel giugno comparve notevole astenia agli arti inferiori, che lo costrinse a rimanere in letto quasi in permanenza, e stipsi ostinata. Visitato nel luglio da uno specialista questi constatò: astenia degli arti inferiori con abolizione dei riflessi rotulei ed Achillei a S.; zone di ipoestesia dell'arto inferiore dello stesso lato; dolenzia notevole alla pressione dei tronchi nervosi degli arti superiori ed inferiori; stipsi.

Fu posta diagnosi di poli-radiculo-neurite.

Pochi giorni dopo comparvero disturbi della minzione, e notevole accentuazione del deficit della motilità degli arti inferiori, che in circa 10 giorni si tramutò in paraplegia quasi completa (prima l'arto s., poi il d.). In questa epoca, dall'8 al 15 luglio, gli furono praticate tre punture lombari, che diedero sempre esito a Liquor fortemente emorragico a pressione molto bassa. Dalla prima comparsa dei suddetti disturbi il p. ha avuto febbre intermittente, con rialzi quotidiani, che raramente superavano i 38°-38°,5. Il 17 luglio in coincidenza di un accesso febbrile un poco più notevole del consueto, il p. presentò « convulsioni ». Terminato l'accesso, per qualche ora non potè chiudere le palpebre.

Ricoverato in Clinica Medica dal 5 al 14 luglio 1936, dopo un breve tentativo di cura con salicilati ed urotropina, gli fu praticata la mielografia. Il Liquor estratto con la P. S. O. era xantocromico: all'esame di laboratorio risultò iperalbuminosi (0,60 %) ed ipercitosi (41 linf. per mm^3). Il lipoiodol si arrestò per oltre 48 ore all'altezza della D. XI, diviso in due canalini ai lati della linea mediana. Con diagnosi di « Meningioma emorragico intraspechico » fu operato il 10 luglio di laminectomia. Il Chirurgo trovò una cisti aracnoidea che fu votata e notò l'ultimo tratto del midollo, circondato da tessuto di aspetto flogistico e dal Lipoiodol che fu aspirato. L'esame istologico di un tratto della leptomeninge asportata diede il seguente reperto: « infiammazione cronica della leptomeninge spinale ». Dopo l'operazione i dolori si accentuarono ed iniziò una rapida atrofia nella muscolatura degli arti inferiori; comparvero decubiti al sacro ed alle regioni trocanteriche e gravi disturbi sfinterici. Verso il settembre comparve paresi dei muscoli facciali e crisi dolorifiche al dorso con irradiazioni a cintura più intense a S., e sulla metà S. del viso. Nel gennaio seguente si aggiunsero: crisi di tachicardia e dispnea. Nel marzo: progressivo indebolimento dell'udito prima a S. poi a D. e, dopo circa un mese cofosi completa. Nella stessa epoca: polidipsia, poliuria, perdita dei peli sul volto e ptosi della palpebra S.: la voce assunse un timbro nasale. Lo stato generale è andato lentamente e costantemente decadendo fino ad un accentuato stato di cachessia. Durante tutto il decorso della malattia ha sempre presentato febbre continua intermittente, con rialzi massimi di 38°,5. Di tanto in tanto il p. si è lamentato di cefalea; ha sempre conservato poteri psichici normali.

Ha praticato due cicli di Roengtenterapia sul tratto inferiore della C. V. nel dicembre e nel marzo.

Entra in Clinica il 12 maggio 1937.

Esame obiettivo: Tipo longilineo. Accentuatissimo stato di cachessia. Cute e mucose pallide. Grandi decubiti al sacro ed alle regioni trocanteriche. Nessun reperto patologico negli organi toracici ed addominali. Non si palpano linfoghiandole ingrossate nelle ascelle ed all'inguine; lieve micropoliadenopatia alle regioni cervicali. La milza ed il fegato sono nei limiti. Congiuntivite e blefarite in O. O.

L'esame morfologico del sangue ha dato i reperti di una anemia di tipo secondario con modica linfocitosi.

Esame neurologico: Ptosi della palpebra superiore S. Tutti i movimenti del globo oculare di questo lato sono ridotti di ampiezza. Atrofia quasi completa del massetere di S. Abolizione dei movimenti di proiezione in avanti e verso D. della mandibola. Ipotrofia e paralisi completa di tutti i muscoli mimici. Velopendolo dritto, poco mobile; voce a timbro nasale; lieve difficoltà nella deglutizione dei solidi. Lingua di normale trofismo. viene sporta deviata un poco a S. I movimenti attivi e passivi sono tutti normali negli arti superiori e nella nuca: si nota diffusa ipotrofia dei muscoli ed astenia, proporzionate allo stato cachettico. I movimenti del tronco e dell'addome sono tutti molto ridotti di ampiezza. Negli arti inferiori paraplegia completa con notevole atrofia dei muscoli ed abolizione dei riflessi profondi. Questi sono conservati negli arti superiori. Assenti sono i riflessi corneali gli ipo- ed i meso-gastrici. Ritenzione completa di urine (catetere a permanenza) e feci. Non esistono disturbi della euritmia e della coordinazione negli arti superiori. Anestesia completa della I e II branca del trigemino ed ipoestesia della III a S. Assenza di tutte le forme delle sensibilità superficiali e profonde negli arti inferiori e nella parte più bassa dell'addome, con limiti superiori abbastanza netti, a livello del X segmento dorsale. Cofosi bilaterale di tipo centrale. Il p. beve quotidianamente 5-6 litri di liquidi: mediante il catetere vengono estratti da 3

a 5 litri di urina al giorno. Questa ha un peso specifico molto basso (1001-1004), ha reazione alcalina e contiene albumina, muco-pus ed abbondante flora batterica.

Il p. è stato degente in Clinica dal 12 maggio al 27 giugno 1937, giorno dell'obitus, presentando sempre febbre di tipo ondulante. Le puntate febbrili della durata variabile da 4 a 24 ore, con temperatura massima in genere di 37°,5-38°,5, raramente fino a 39°,2: i periodi di apiressia per lo più di 8-12 ore si sono protratti fino a 24-48 ore.

Per il grave stato di cachessia non è stato possibile altro che praticare cure sintomatiche ed iniezioni di vitamine C e B_1.

Durante la degenza ha presentato transitoriamente paresi dell'arto superiore D. e zone di ipoestesia al torace a carattere radicolare.

L'obitus è avvenuto per progressivo aggravamento della chachessia, in apiressia.

Reperto autopsico (27 giugno 1937). Vaste piaghe da decubito al sacro ed alle natiche. « Anemia » dei polmoni e del miocardio. Pielite ascendente, specie a D.; cistite purulenta. Lieve stasi al fegato.

Modico idrocefalo esterno. Asimetria del cervelletto e delle fosse cerebellari: l'emisfero e la fossa cerebellare di D. sono più piccole di quelle di S. L'incontro dei canali ossei dei seni longitudinale e trasverso di D. avviene nella metà D. della squama dell'occipitale. Qualche chiazza di ispessimento delle leptomeningi, specie alla cisterna della base. La dura meninge alla volta ed alla base si lascia distaccare mostrando da per tutto una normale aderenza. Aperto il canale rachidiano si nota in corrispondenza delle ultime due vertebre lombari che il sacco durale aderisce al tessuto epidurale ispessito. All'interno del sacco durale non si nota nulla di particolare al tratto cervicale del midollo. La dura meninge nel midollo dorsale, specie nel terzo inferiore è ispessita; la leptomeninge mostra lacinie numerose, talora tenacemente aderenti al parenchima. Tali reperti sono più spiccati a livello dei tratti lombari, sacrale e della cauda, dove si incontrano difficoltà ad aprire il sacco per tenaci masse di connettivo. per cui il pezzo viene fissato in blocco. Un esame accurato delle pareti del canale osseo rachidiano mostra non esistere nessun dato anormale.

Diagnosi anatomo-patologica: Meningo-mielite fibroso-adesiva dorso lombo sacrale, senza lesioni dello scheletro.

Le *indagini microscopiche*, con diversi metodi di colorazione (ematossilina e eosina, Nissl, colorazione di Azan, Van Gieson, Giemsa, Alzeimher IV, Spilmeyer, Heidenain, Daddi-Herxeimer) e di impregnazione (Bielshowsky Hortega per la glia, Hortega per il connettivo) furono praticate in moltissime sezioni da blocchi prelevati a varie altezze nel midollo, nel mesencefalo, nel ponte e nei gangli della base, in tutti gli emisferi cerebrali e nel cervelletto. Fu inoltre esaminata in più parti la dura per tutta la sua estensione nel canale rachideo alla base ed alla volta del cranio.

Senza riportare minuziosamente i nostri reperti riscontrati nelle varie zone esaminate, crediamo più chiaro riassumerli e schematizzarli in una descrizione d'insieme; faremo cenno poi alle caratteristiche nei vari livelli del neurasse.

Le lesioni da noi trovate possono a scopo descrittivo distinguersi in due categorie: 1) Alterazioni degenerative, le quali prevalgono di gran lunga nel parenchima nervoso. 2) Alterazioni di tipo infiltrativo proliferativo, le quali predominano per estensione ed intensità nelle meningi e di cui si possono distinguere due principali forme, una forma francamente flogistica ed una forma di aspetto tumorale-flogistico.

Diciamo subito che le *alterazioni degenerative*, del parenchima nervoso hanno evidentemente un significato secondario nel quadro dell'affezione che ha colpito il nostro soggetto; esse sono da riportare, forse in minima parte, ad una patogenesi meccanica (da compressione) in prevalenza, più probabilmente ad origine tossica e circolatoria.

Nella corteccia cerebrale in vari tratti dei lobi frontali, parietali occipitali, e specie temporali, non è raro riscontrare aspetti di lesioni degenerative non gravi delle cellule nervose. Si tratta per lo più di alterazioni che ricordano i gradi meno gravi della malattia acuta di Nissl (polverizzazione totale e parziale della sostanza tigroide, colorazione diffusa dei nuclei col metodo di Nissl, qualche grosso vacuolo del citoplasma, colorazione per lungo tratto dei dentriti, talora aumento della glia satellite). Queste lesioni sono distribuite diffusamente, senza speciale predilezione; accanto a cellule più o meno alterate si notano elementi meglio conservati, specie fra le grosse piramidali. La glia mostra modici segni di reazione produttivo-regressiva: lieve proliferazione diffusa

della glia marginale sottopiale In alcune zone della cortex e del centro ovale, specie in vicinanza di lesioni perivasali (vedi oltre) si trovano cellule di oligodendroglia il cui citoplasma è aumentato di volume con grossi vacuoli.

Non è raro trovare, specie nei punti dove sono maggiori le lesioni meningee, segni di edema perivasale (notevole dilatazione degli spazi di Virchow-Robin, alcuni dei quali contengono residui di veli nevroglici; rarefazioni dei nuclei nelle zone circostanti).

Non insistiamo molto nella descrizione di questo tipo di lesioni diffuse, che presentano evidentemente valore di secondaria importanza, sopratutto perchè avendo la malattia presentato un lungo decorso con grave cachessia terminale, febbre continua e, negli ultimi tempi infezione secondaria delle vie urinarie, dette lesioni possono assu-

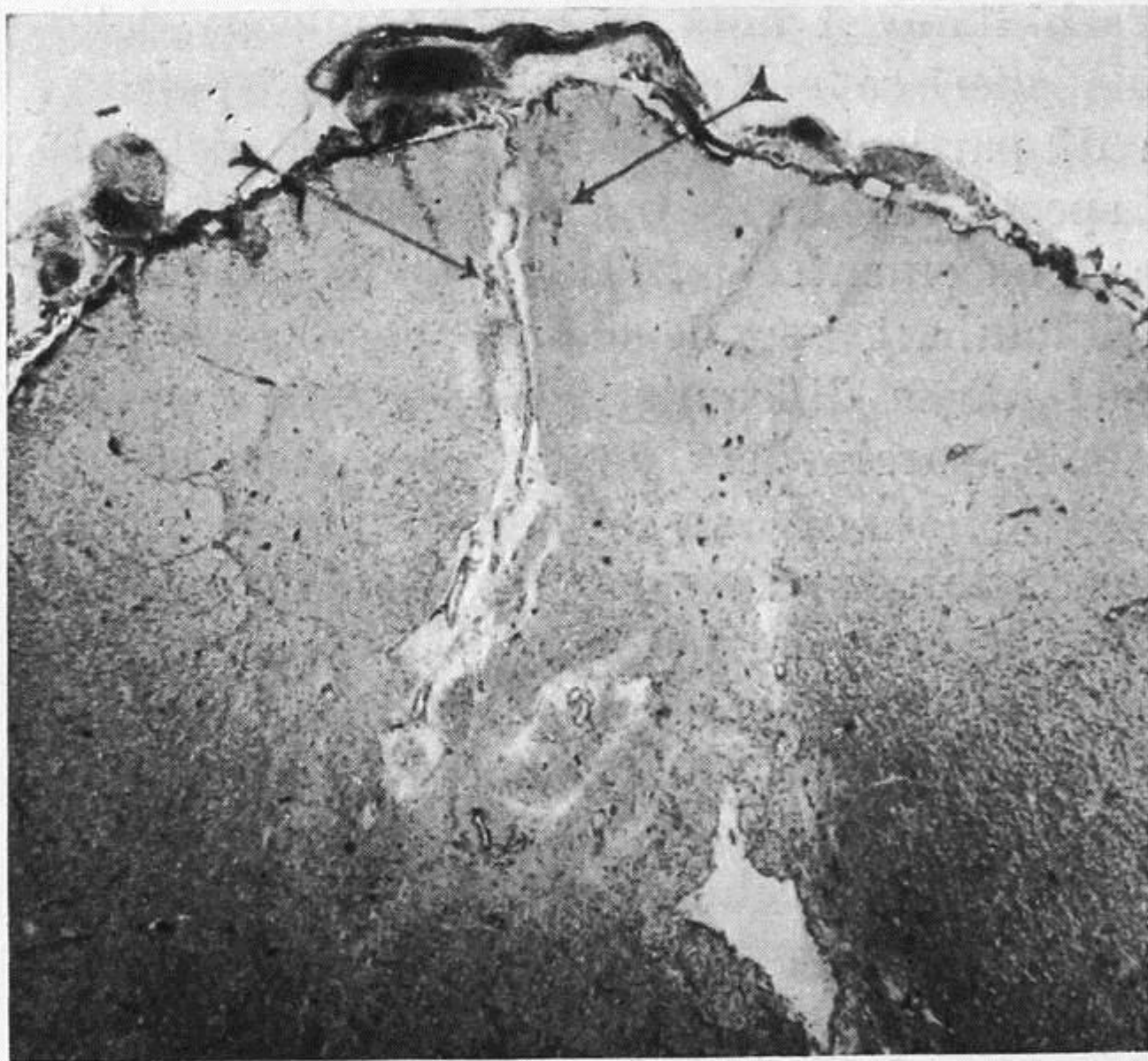



FIG. 1.

FIG. 2.

FIG. 1. — Met. emat. ed eos. Piccolo ingrandimento. Tratto medio del midollo dorsale le freccie indicano zone di infiltrazione di elementi di aspetto tumorale nel parenchima.

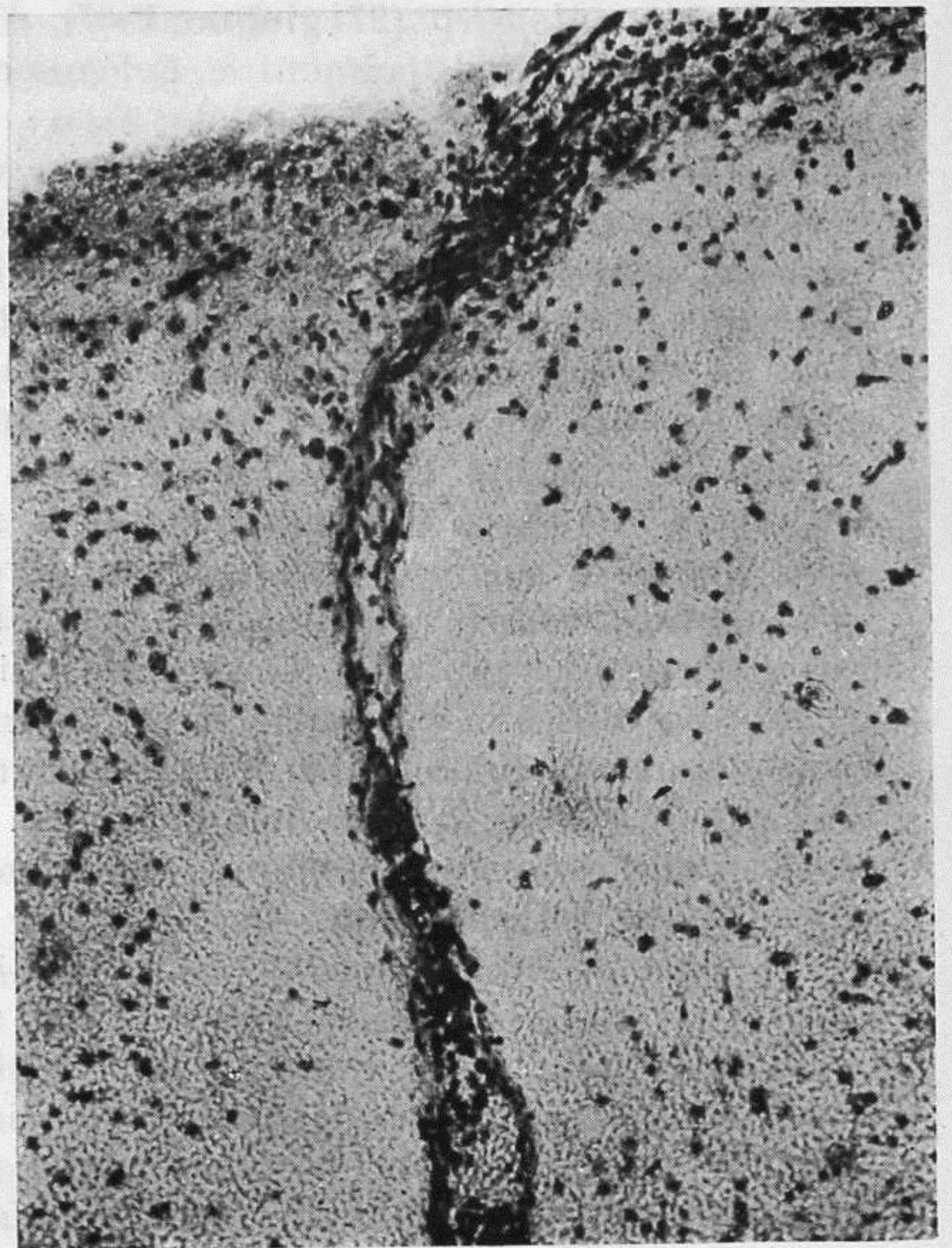



FIG. 2. — Met. Nissl. Piccolo ingrandimento. Sez. del mesencefalo. Leptomeninge e pareti di un vaso con infiltrazione aspecifica (linfociti e gr. mononucleati). Edema tissurale perivasale.

mere un significato generico di sofferenza del parenchima nervoso, anche indipendentemente dall'azione delle lesioni specifiche.

Lesioni degenerative più gravi e più circoscritte si rilevano nel mesencefalo, nel bulbo, e specialmente in alcuni tratti del midollo spinale. In piccole zone del mesencefalo ed in zone più ampie negli ultimi segmenti del midollo dorsale si notano focolai di distruzione del parenchima sotto l'aspetto di zone prive di struttura specifica, costituite da zolle e masse amorfe, in cui talora si riconoscono residui di cellule in degenerazione più o meno avanzata; o addirittura sotto l'aspetto di vere lacune (fig. 1). Alla periferia di questi focolai intensa reazione di cellule granulo-adipose, che si trovano abbondanti anche nelle guaine perivasali delle zone circostanti. Le cellule nervose nel tessuto intorno a questi focolai, mostrano vari aspetti degenerativi, dai più lievi ai più intensi, con gravi alterazioni nucleari fino a l'aspetto di ombre cellulari: non rare

nelle cellule nervose dei corni antero-laterali del midollo, lesioni di « tipo ischemico ». Le cellule nervose più lontane dei focolai. specie nel mesencefalo, appaiono per lo più ben conservate: solo qua e là si notano elementi in degenerazione non molto grave. Aspetti di edema tissurale si notano, non con molta frequenza, specie intorno a vasi con proliferazione ed infiltrazione delle pareti (fig. 2). Le fibre nervose vicine a questi focolai sono in più punti demelinizzate; rare le lesioni dei cilindrassi. Lesioni gravi delle fibre nervose si trovano nelle radici dorsali basse, bulbari e pontine, che sono infiltrate da elementi di tipo flogistico e tumorale (vedi oltre), e nei cordoni posteriori del midollo. Nelle radici dei nervi spinali e cranici si nota scomparsa totale della mielina in molti fasci vicino agli infiltrati spesso con alterazioni e distruzione dei cilindrassi: le fibre più lontane appaiono per lo più poco alterate nella loro struttura o addirittura normali. I cordoni posteriori sono completamente degenerati nel midollo dorsale, nel midollo cervicale la degenerazione colpisce solo i fascicoli gracili (fig. 3): la mielina è scomparsa, si scorgono accumuli di gocce di grassi neutri libere od in grosse cellule granulo-adipose. Demielinizzazione, accumuli di grassi neutri e lesioni fibrillari, di molto minore estensione si notano alla periferia di tutto il midollo, specie nelle parti più basse ed in qualche zona della parte postero interna dei cordoni laterali.

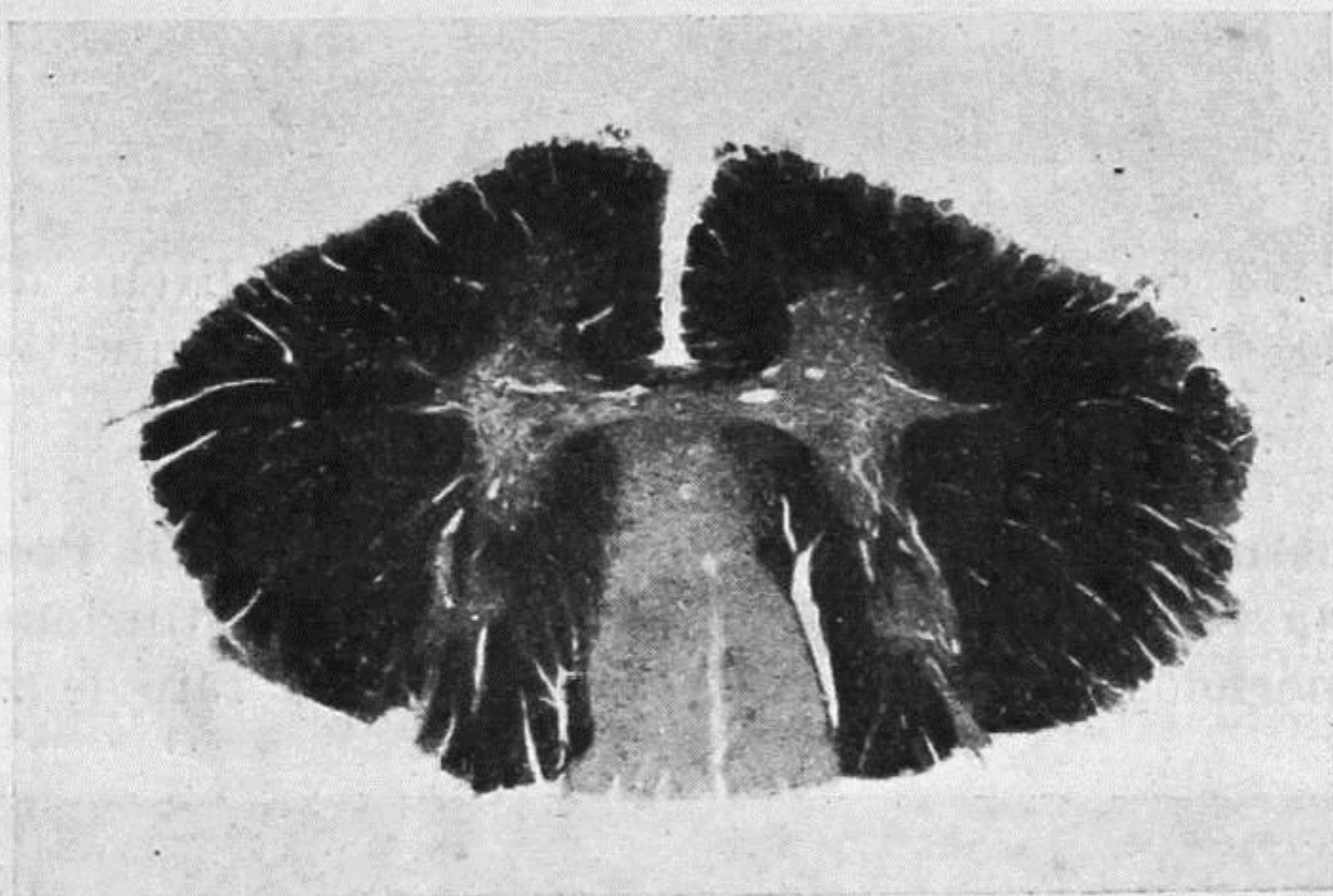



Fig. 3. — Met. Spilmeyer. Sez. di midollo cervicale. Degenerazione dei fascicoli gracili.

La glia nelle immediate vicinanze delle lesioni degenerative a focolaio, mostra un aspetto prevalentemente regressivo: la maggior parte delle cellule cuboidi apparendo trasformate in cellule granulo-adipose. Nella macroglia si notano molti nuclei picnotici o carioretici, i prolungamenti rigonfi spesso spezzettati: non si notano formazioni di aspetto fibrillare. Più alla periferia ed in minor grado, per tutta l'estensione del midollo, prevalgono gli aspetti progressivi della glia (nuclei grossi, chiari, qualche gliarase, spesse formazioni di tipo fibrillare). Reazioni di questo tipo più discreto si rinvengono anche in vari punti del bulbo, del ponte e mesencefalo, specie alla periferia. Nella sostanza nera non di rado si trovano cellule di macroglia, ipertrofiche, con il citoplasma carico di pigmento nero verdastro.

I vasi nelle vicinanze dei focolai e dei cordoni posteriori, più raramente nei laterali, mostrano una notevole iperplasia dell'avventizia i cui spazi sono pieni di granuli di grasso e di cellule granulo-adipose. In qualche vaso ipertrofia dell intima, raramente trombosi in vasi di piccolo calibro. In alcune zone aspetto di modica neoformazione di capillari.

Le *alterazioni a tipo infiltrativo proliferativo*, come si è accennato, prevalgono di gran lunga nelle meningi. Diciamo subito che gli spazi meningei epidurali ed aracnoidali sono in vario grado preda di queste alterazioni per tutta la loro estensione nel midollo ed alla base dell'encefalo fino al chiasma ottico. Meno estesamente ed intensamente il processo morboso interessa le meningi della volta, alcune radici nervose e gli spazi perivasali in piccole zone del parenchima. L'aspetto istopatologico di queste lesioni è diverso nei vari punti. Da un punto di vista morfologico si può fare una prima

distinzione del processo infiltrativo proliferativo a seconda della presenza o no di elementi di aspetto tumorale. Le zone in cui mancano cellule di questo aspetto possono a loro volta distinguersi in due altri tipi per la presenza o meno di elementi essudativi

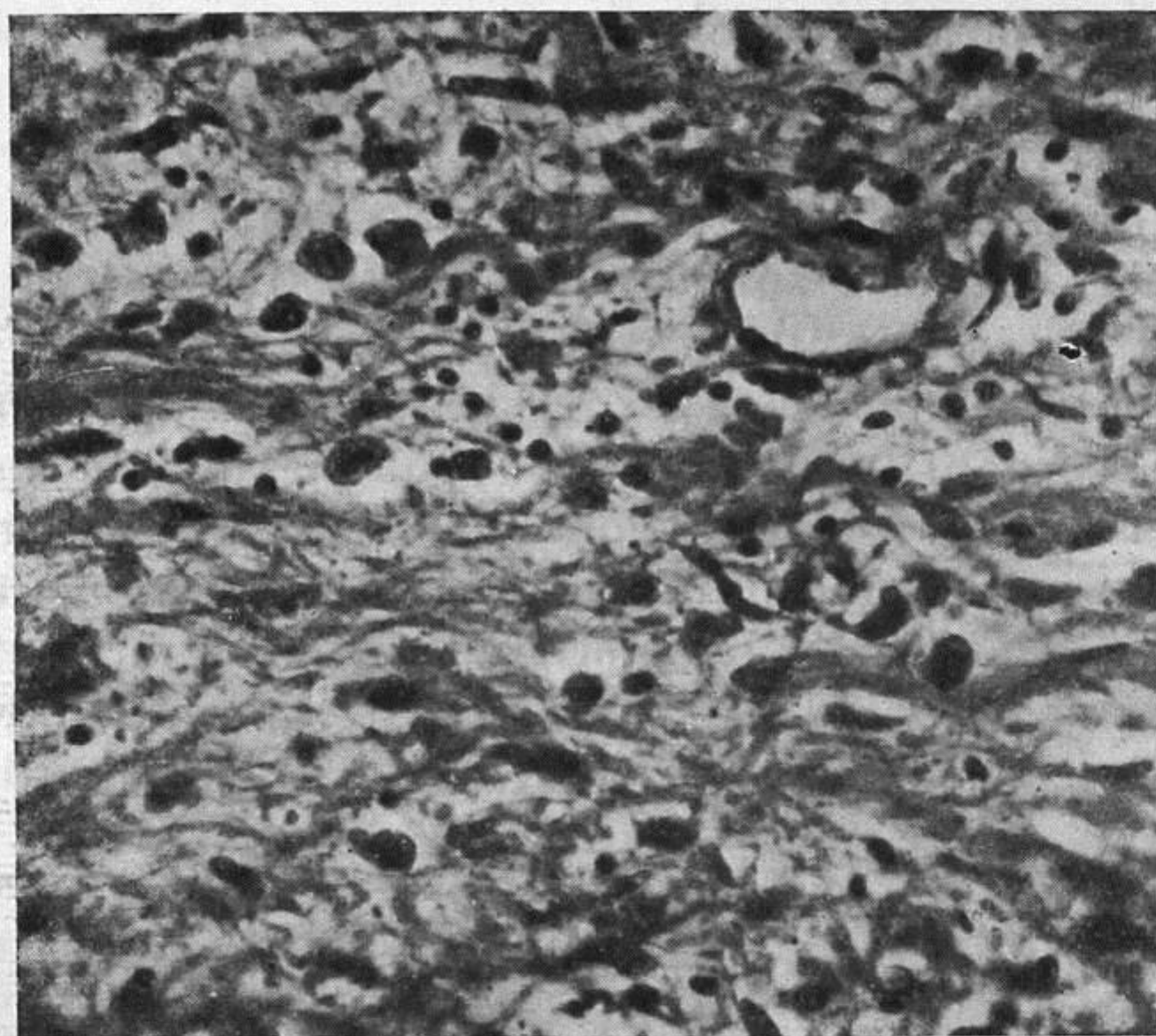



FIG. 4. — Met. emat. ed eos. Medio ingrandimento. Sez. a livello del blocco connettivale nell'ultimo tratto del sacco meningeo. Proliferazione connettivale, con cellule epitelioidi.

di origine vasale (plasmacellule, linfociti, leucociti neutrofili). Premettiamo subito che da un punto di vista topografico e patogenetico questa distinzione non può sostenersi ed anche dal lato morfologico, come vedremo, non sono rare le zone di passaggio fra

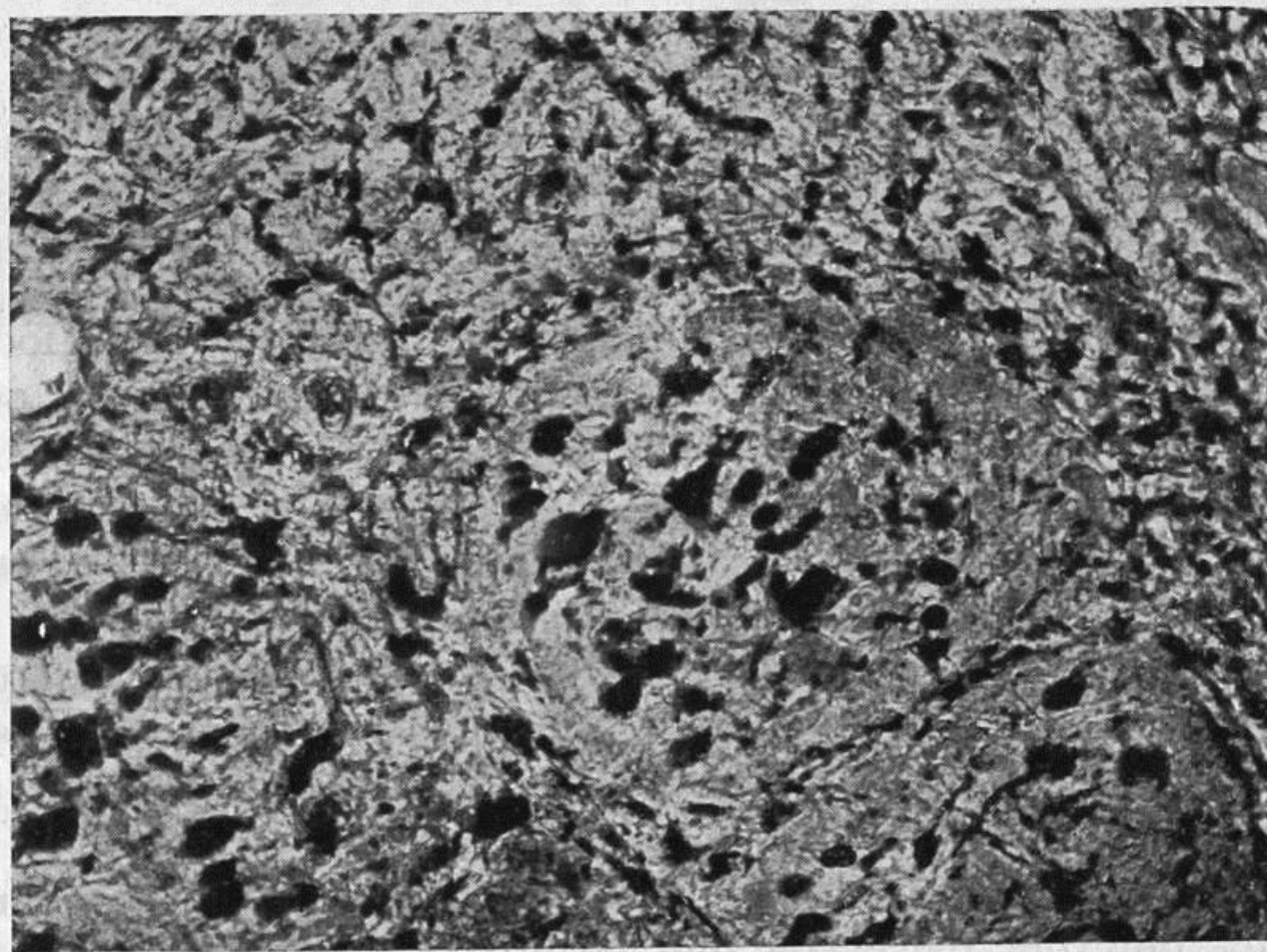



FIG. 5. — Coloraz. Daddi Herxheimer. Piccolo ingrand. Sez. dal blocco connettivale nell'ultimo tratto del sacco meningeo. Proliferaz. connettivo-fibrosa nodulare. Grossi accumuli di grassi fra le fibre collagene. Fibroblasti con il citoplasma carico di goccioline di grasso.

i vari tipi di lesione; noi perciò le manterremo solo per uno scopo di sintesi descrittiva.

Le alterazioni di tipo proliferativo reattivo puramente o prevalentemente connettivale sono caratterizzate dalla presenza di elementi del connettivo in vari stadi di evoluzione verso la fibrosi. Vi si distinguono cellule connettivali giovani con piccolo nucleo

tondo ricco di cromatina; elementi di aspetto mesenchimale con nucleo più grosso e chiaro, citoplasma fornito di molti prolungamenti anastomizzati a rete; elementi con nucleo allungato più o meno grosso, con citoplasma fusiforme più o meno ramificato,

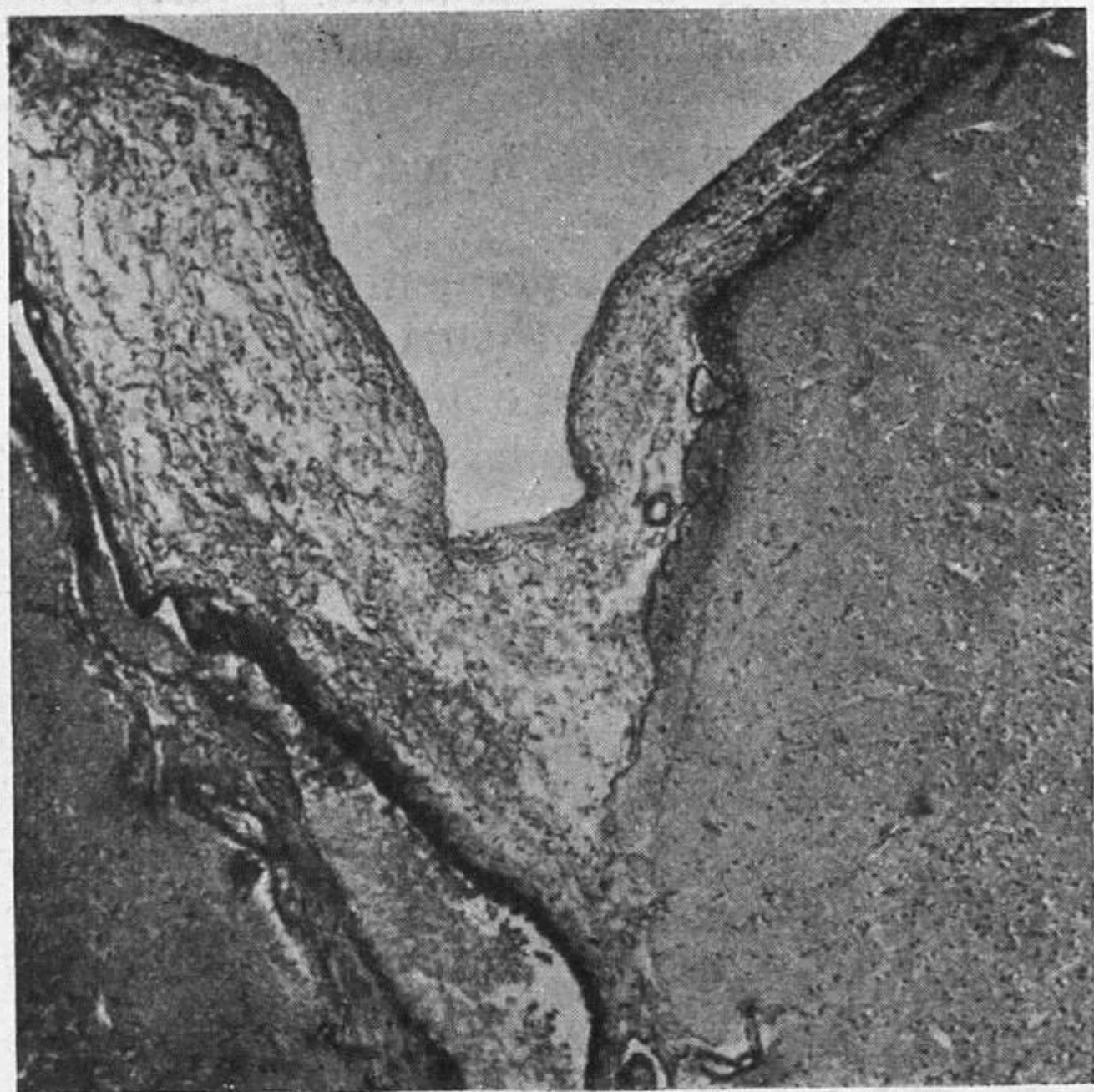



Fig. 6.

Fig. 7.

Fig. 6. — Met. emat. eos. Piccolo ingrandim. Sez. di un tratto di corteccia parietale. Proliferaz. della leptomeninge in un solco.

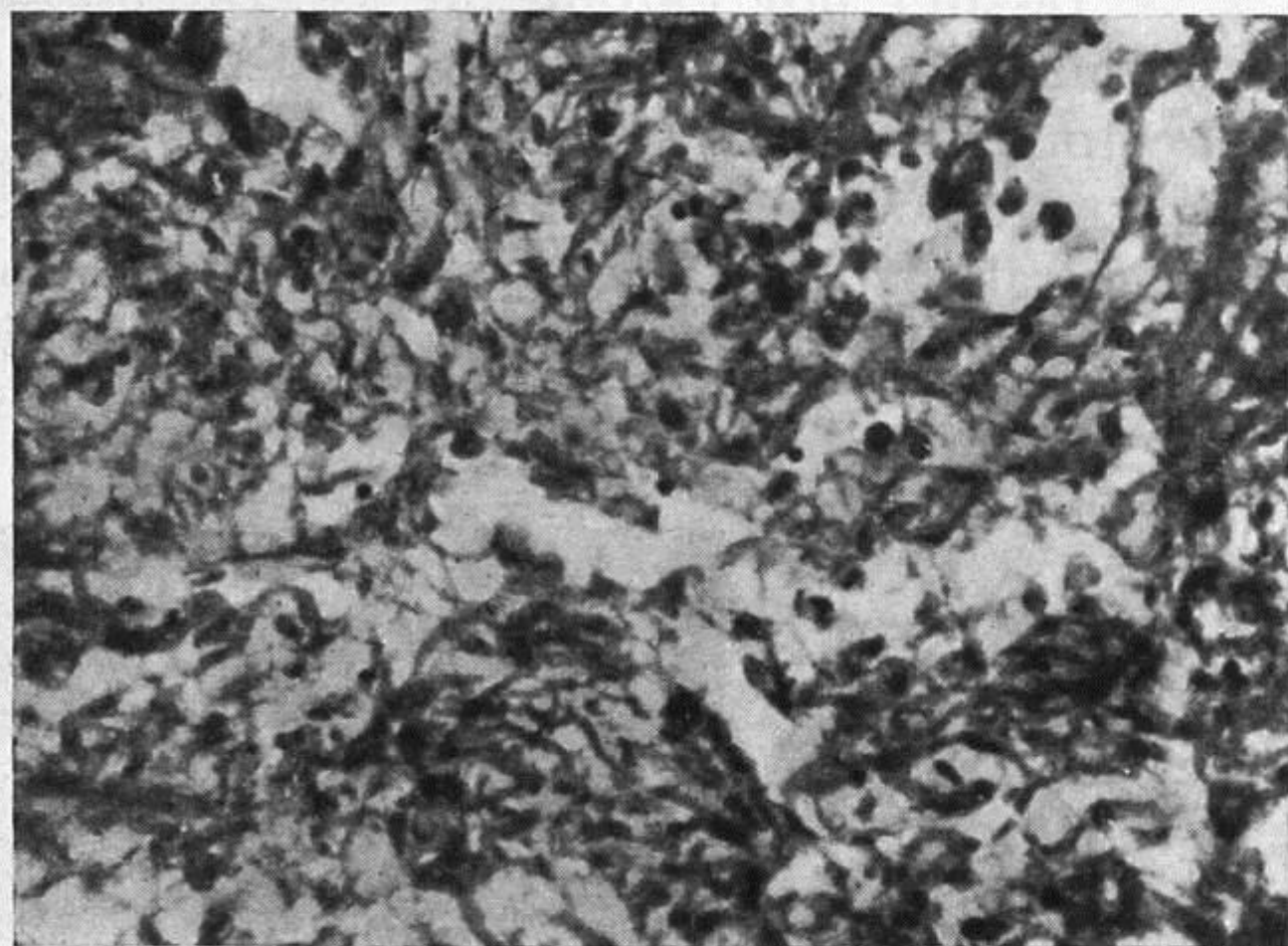



Fig. 7. — Color. emat. eos. Medio ingrandimento. Da una sezione delle leptomeningi del midollo dorsale. Zona di proliferaz. connettivale con scarsi elementi essudativi (plasmatociti, linfociti).

fino a veri fibroblasti maturi. In pochi punti cellule tondengianti con abbondante citoplasma di aspetto epitelioide (fig. 4), e rarissime mastzellen. In molti punti di questo tessuto patologico per tutta la sua estensione si notano in varia quantità pigmenti

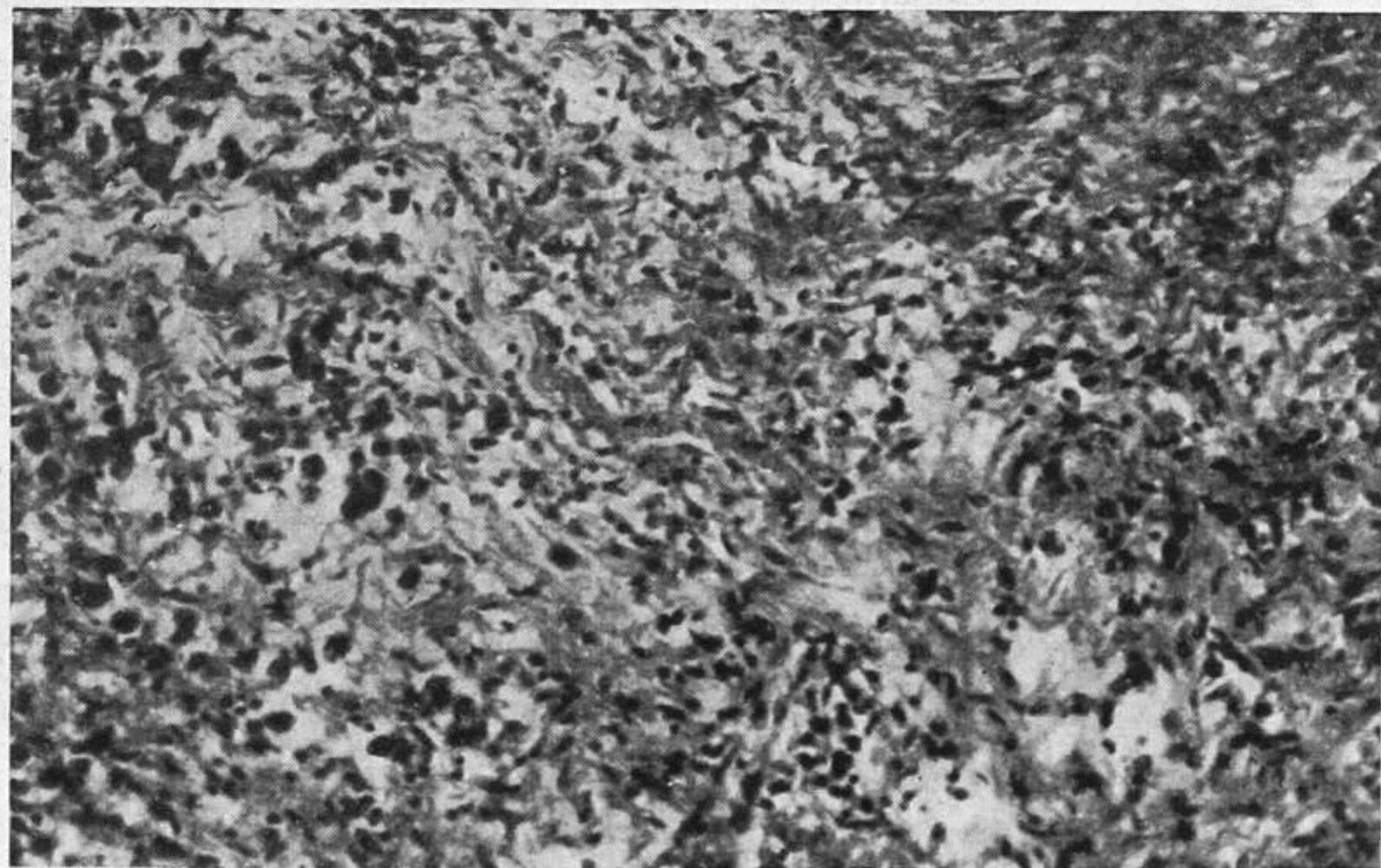



Fig. 8. — Met. emat. eos. Piccolo ingrand. Sez. della leptomeninge del midollo dorsale. Proliferaz. connettivale con infiltrazione di cellule essudative e di grossi elementi di aspetto tumorale.

emosiderinici in granuli, in ammassi, liberi fra le maglie connettivali o contenuti in macrofagi. La presenza di questi pigmenti, del resto, la troveremo pure molto frequente nelle altre forme di tessuto proliferativo reattivo.

La forma più evoluta del tipo di lesione da noi descritta la troviamo nell'ultimo tratto del sacco durale dove la maggiore estensione di tessuto patologico è formata da una massa densa di connettivo fibroso costituito da fibre collagene disposte a fasci o a noduli con pochi fibroblasti appiattiti. In questo tessuto sono rarissimi i vasi; si incontrano invece non di rado vaste lacune tappezzate in maniera più o meno continua da endotelio. È invece straordinariamente frequente la presenza di grassi che si trovano in grossi e grossissimi accumuli tra le fibre connettivali ed in piccole gocce in quasi tutti i fibroblasti (fig. 5).

Tessuto più giovane di aspetto mesenchimale si trova nelle leptomeningi a livello del midollo dorsale e cervicale ed in alcuni tratti delle circonvoluzioni della volta (fig. 6). Le impregnazioni e le colorazioni specifiche per il connettivo mostrano in queste ultime zone una ricca rete di precollageno vicino a scarsa quantità di collageno. Negli spazi epidurali la proliferazione connettivale ha un carattere intermedio, vicino a zone ad evoluzione collagena avanzata si trovano tratti di prolifezione con elementi meno maturi.

Circa i rapporti con altre forme di alterazione infiltrative o proliferative dobbiamo

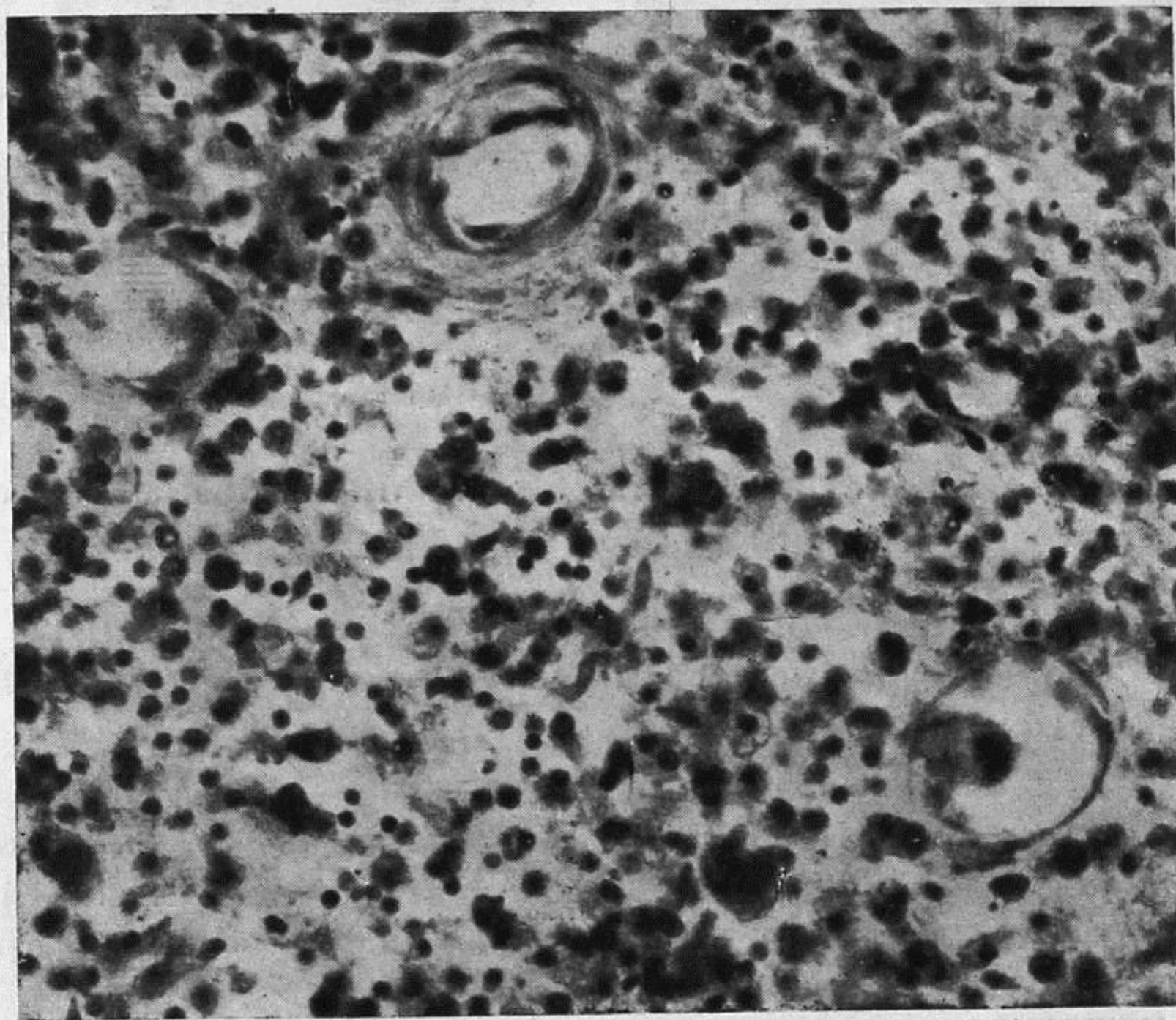



FIG. 9. — Coloraz. Nissl. Medio ingrandimento. Sez. dal blocco connettivale nell'ultimo tratto del sacco meningeo. Infiltrato di elementi essudativi (linfociti e plasmatociti).

notare che si trovano in linea generale zone di estensione piuttosto vaste rappresentate da questo tipo di reazione, solo in alcuni tratti delle leptomeningi sulle circonvoluzioni della volta, nel terzo superiore del midollo dorsale, nel midollo cervicale ed in qualche zona del tessuto epidurale. Nelle altre parti questo tipo di reazione, con varia estensione e quantità, si trova vicino a quadri istologici di altro aspetto. Vi sono zone di passaggio formate da un tessuto in prevalenza di elementi connettivali proliferati in mezzo ai quali si notano scarse cellule di tipo essudativo isolate (fig. 7) o miste ad elementi di aspetto tumorale (fig.8). È da notare che le suddette zone si trovano per lo più in punti di passaggio con tratti di tessuto in cui prevalgono gli elementi essudativi o di aspetto tumorale, ma non esclusivamente. Come vedremo meglio in seguito questi ultimi elementi si possono trovare isolati in un tessuto fondamentale a tipo reattivo connettivale che si estende per largo tratto.

Le zone di aspetto infiltrativo essudativo sono caratterizzate dalla presenza di accumuli di elementi linfoidi, plasmatocitarii, e, molto più discretamente, da elementi polinucleati neutrofili. La percentuale di questi elementi essudativi è varia nei diversi punti. Dalle suaccennate zone di passaggio in cui prevalgono ancora gli elementi connettivali si passa per gradi intermedi a zone in cui il tessuto patologico è formato quasi esclusivamente da linfociti e plasmatociti con scarsi elementi di aspetto connettivale

(fig. 9). In generale i linfociti rappresentano i tre quarti o la metà degli elementi infiltrativi, più di rado le plasmacellule prevalgono di numero. I polinucleati neutrofili sono sempre molto scarsi, in molti punti assenti del tutto. Non raro anche in questo tessuto la presenza di granuli di emosiderina liberi od in macrofagi. I caratteri dei lin-

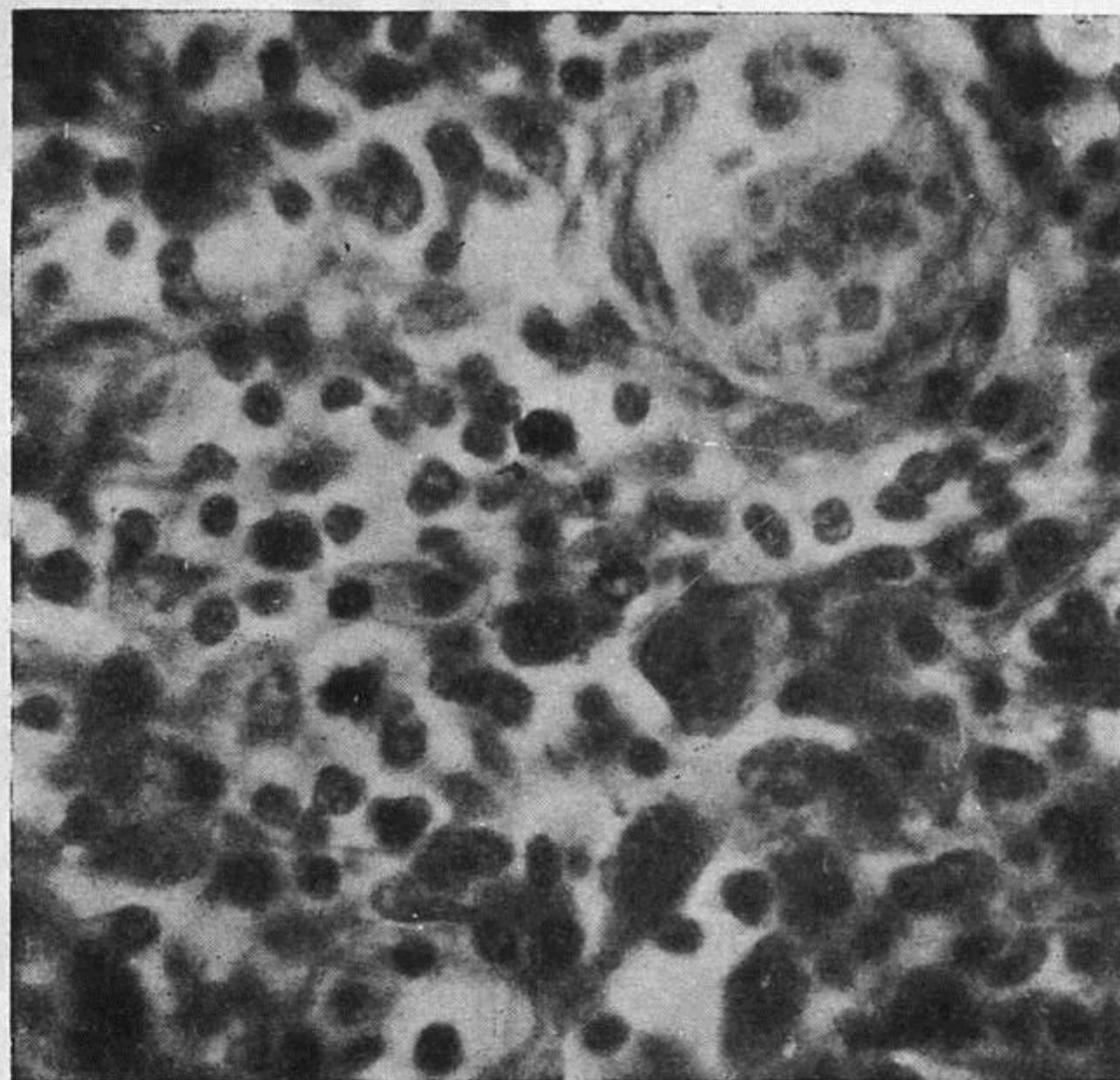



FIG. 10. — Met. emat. eos. Forte ingrand. Sez. della leptomeninge del midollo dorsale. Numerosissimi plasmatociti e linfociti misti a rari elementi grossi di aspetto tumorale.

fociti e dei plasmatociti non hanno nulla di particolare: non è eccezionale trovare le varie figure di alterazioni regressive ben descritte dal Cerletti.

Il tessuto caratterizzato dalla prevalenza degli elementi essudativi senza cellule di aspetto tumorale si trova per tratti non molto estesi alla periferia della massa connet-

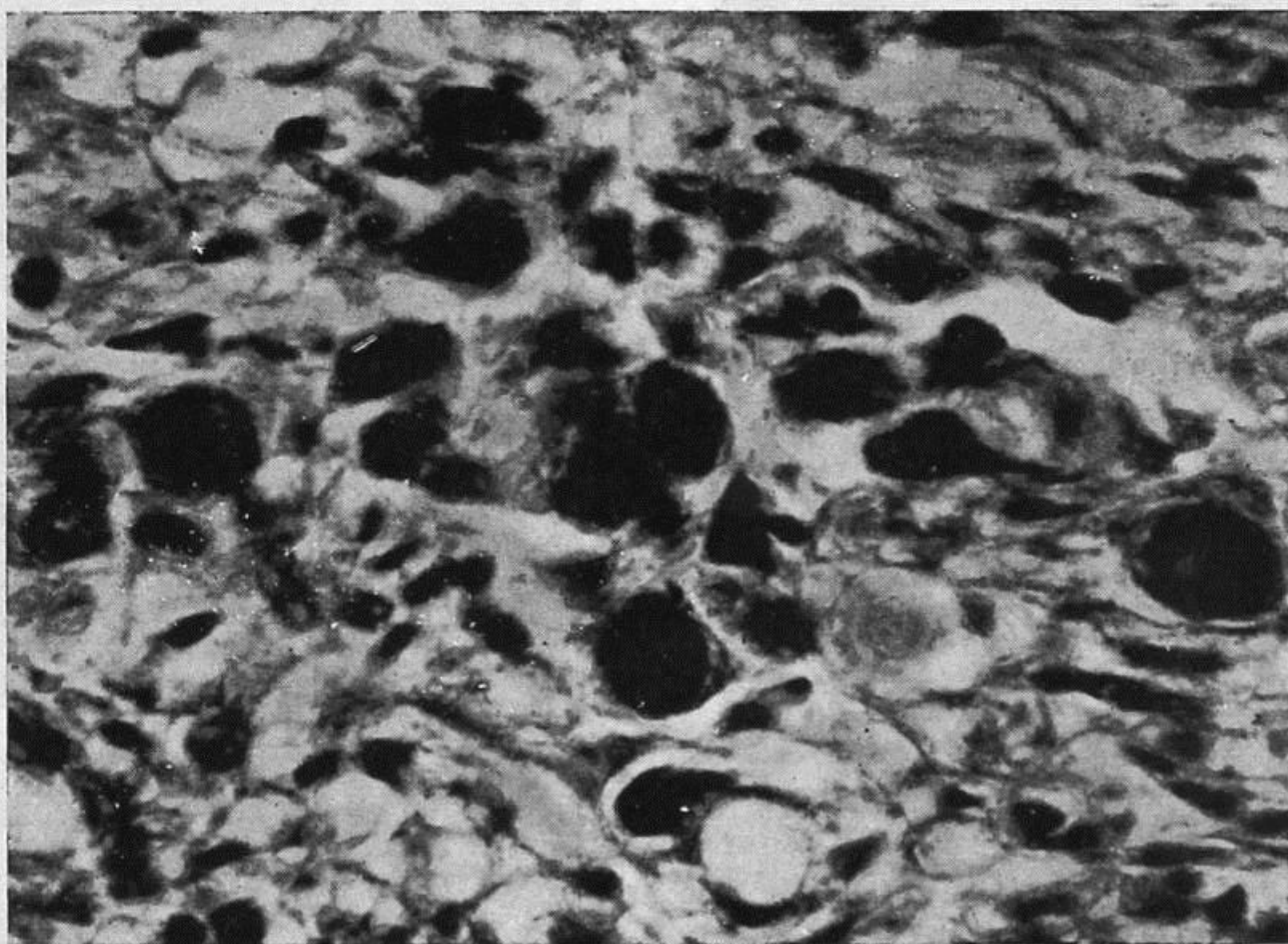



FIG. 11. — Met. Nissl. Fortissimo ingrand. Sez. di una radice dell'VIII. Fra le fibre mieliniche, infiltrazioni di elementi essudativi e di grosse cellule di aspetto tumorale.

tivale nell'ultima parte del sacco durale ed in alcuni punti degli infiltrati della leptomeninge nei tratti bassi del midollo dorsale, sempre nelle vicinanze di zone in cui sono presenti anche elementi di aspetto tumorale. È raro riscontrare reazioni di tipo connettivale ed essudativo senza cellule di aspetto tumorale, intorno ai vasi che penetrano nel parenchima nervoso. In pochi punti delle zone di parenchima più vicini alle

leptomeningi proliferate, intorno a qualche vaso, si riscontra aumento di nuclei di aspetto linfocitario e gliale molto di rado con qualche plasmatocita (fig. 2). Come abbiamo visto per il tessuto di aspetto reattivo connettivale, anche nel tessuto reattivo essu-

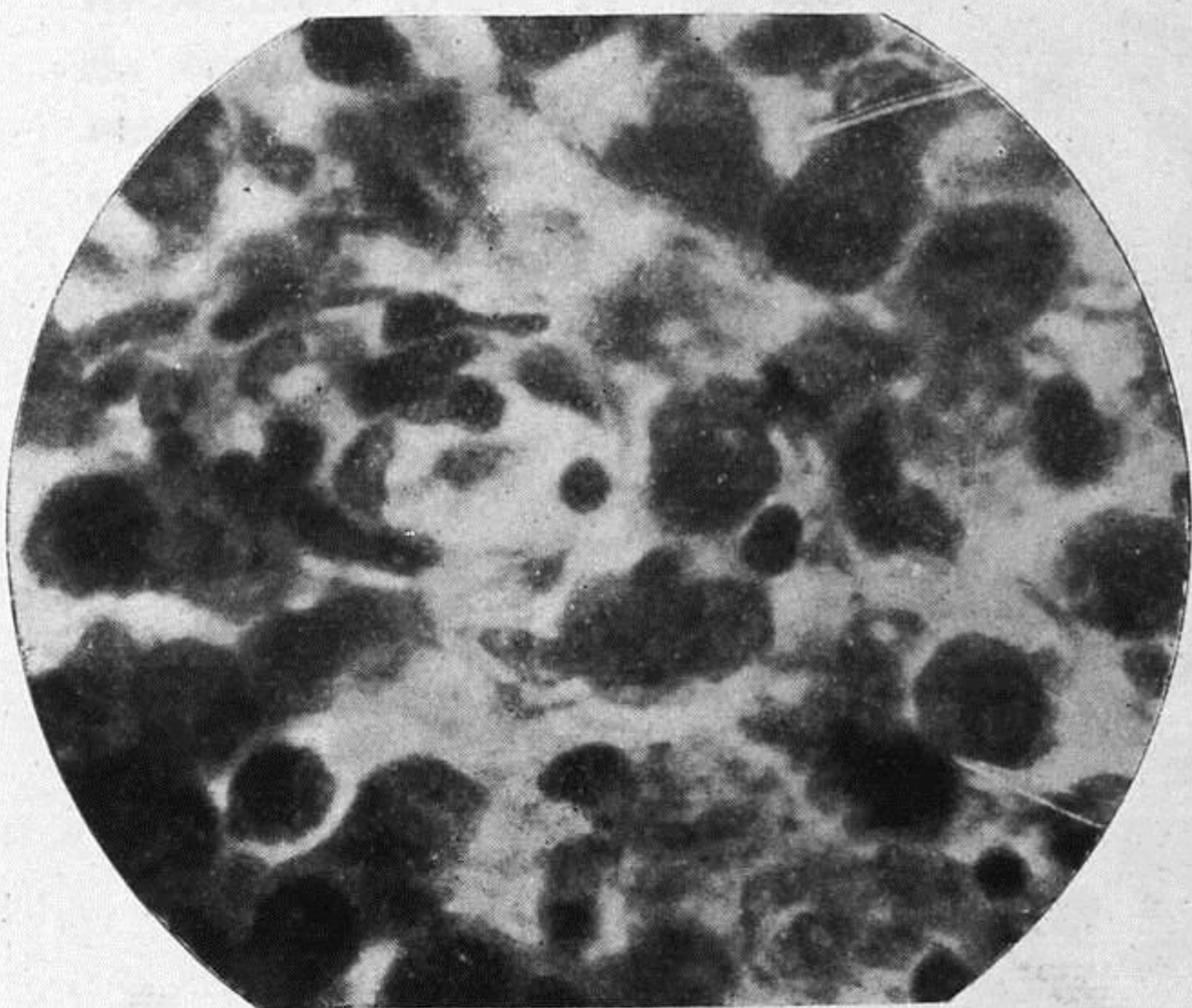



FIG. 12.

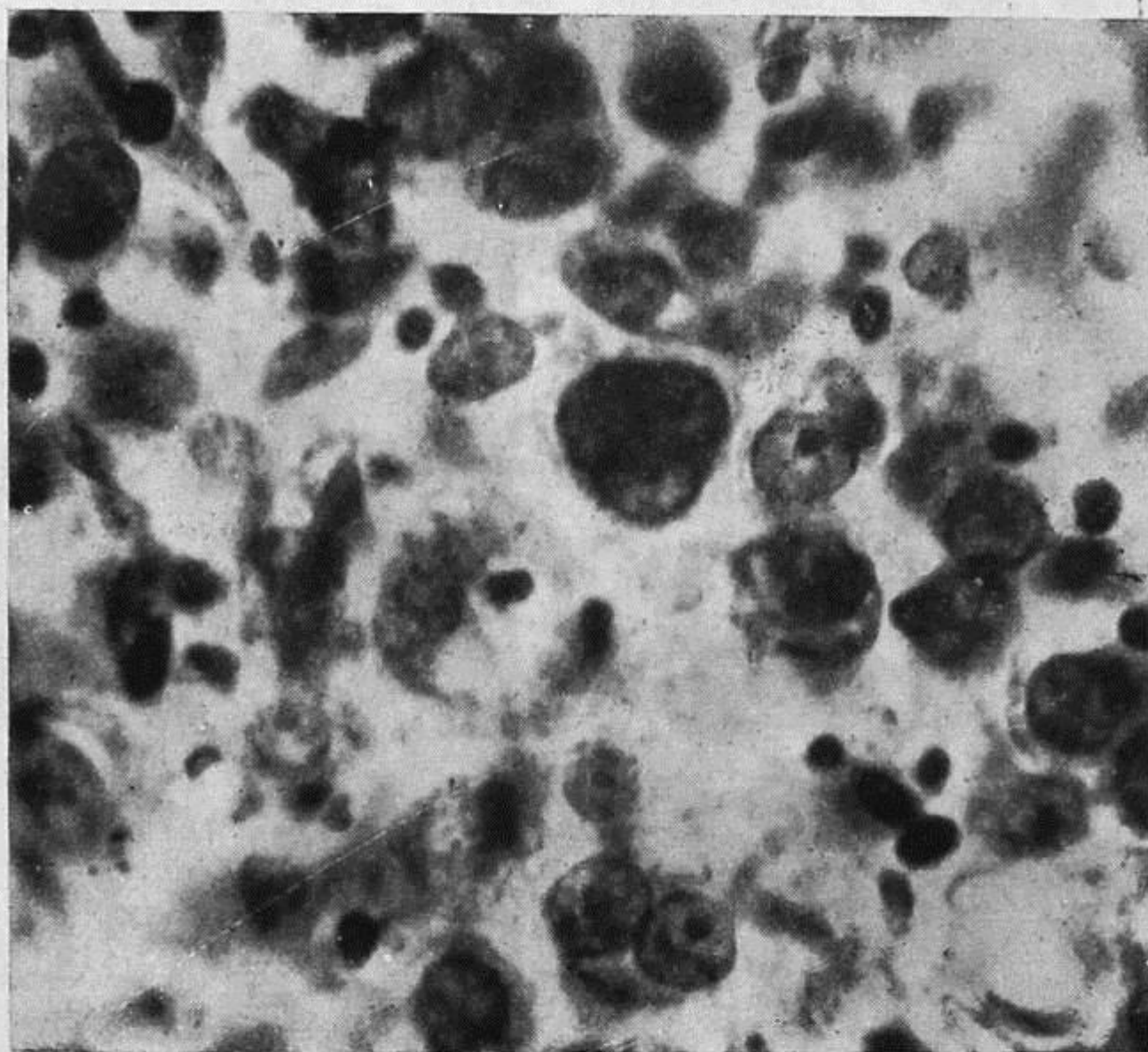



FIG. 13.

FIG. 12. Met. Nissl. Forte ingrand. Sez. della leptomeninge del midollo dorsale. Infiltrati di plasmatociti (specie intorno ad un vaso) e grosse cellule di aspetto tumorale.

FIG. 13. — Met. Nissl. Forte ingrandimento. Scarse cellule essudative, e cellule di aspetto tumorale, di cui una con due nuclei e due con tre nuclei.

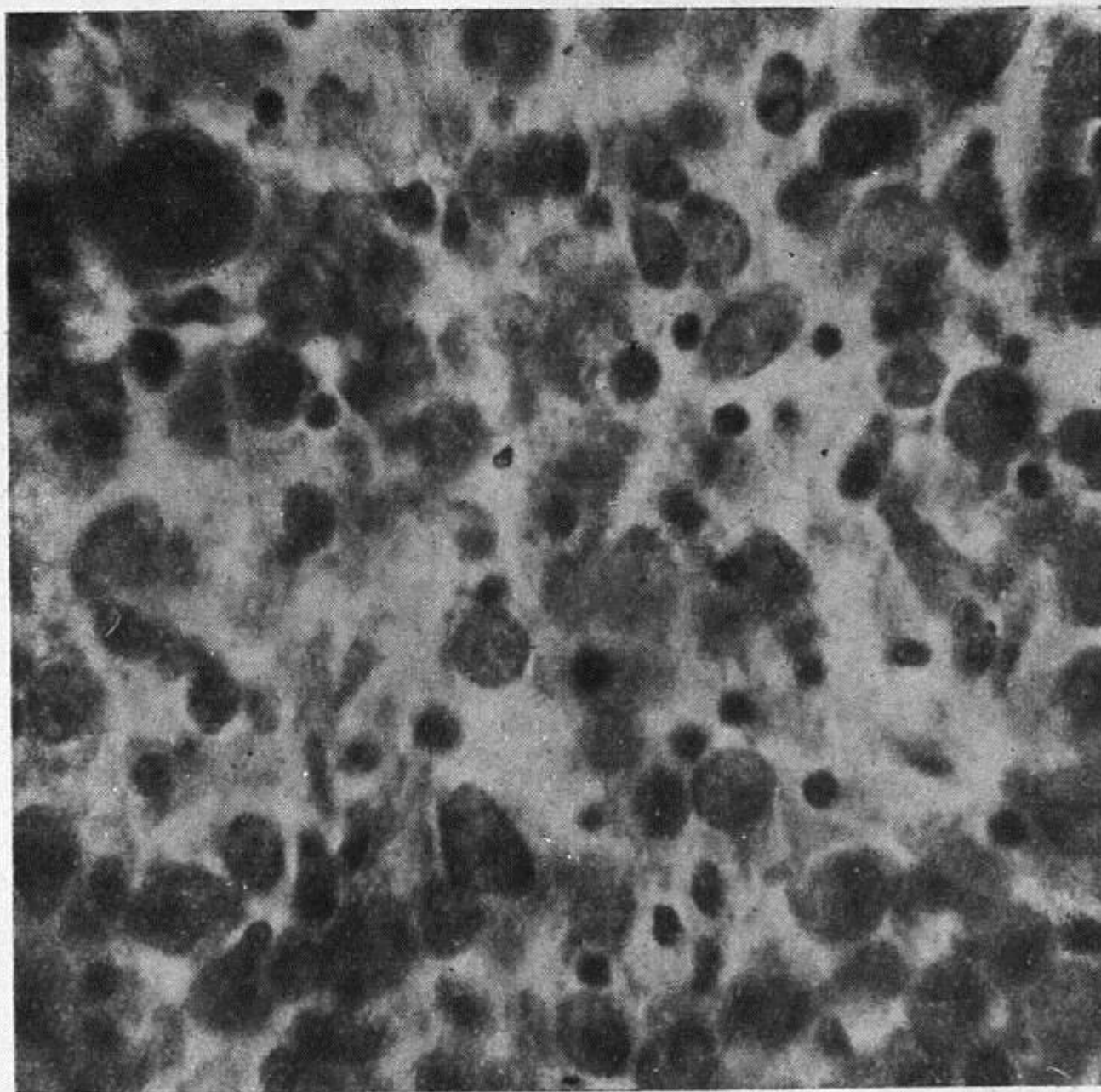



FIG. 14.

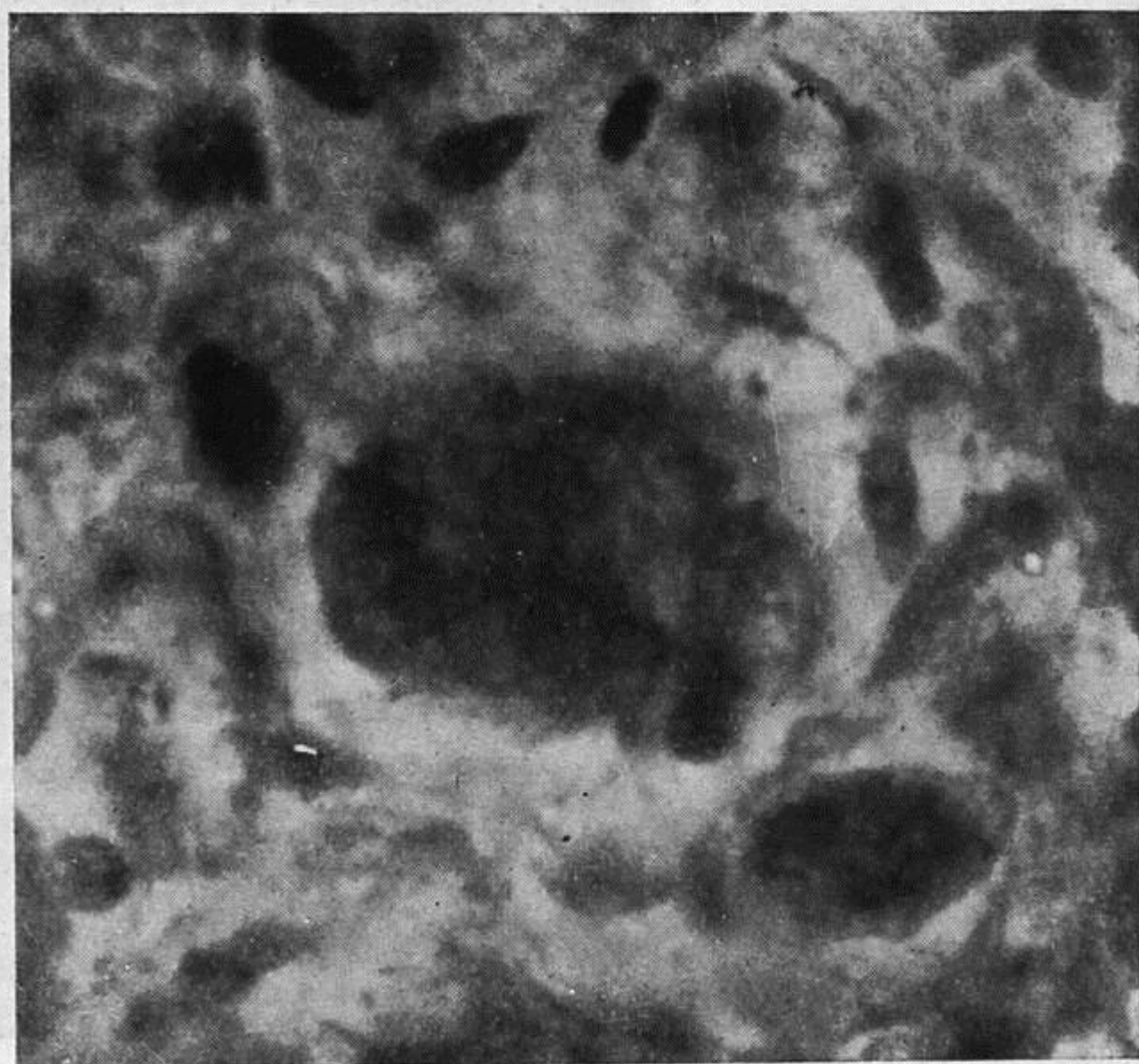



FIG. 15.

FIG. 14. — Met. Nissl. Forte ingrand. Sez. della leptomeninge del midollo dorsale. Linfociti plasmatociti e cellule di aspetto tumorale. Una con più nuclei.

FIG. 15. — Met. emat. ed eos. Fortissimo ingrand. Cellula gigante di tipo Stenberg nella leptomeninge del midollo dorsale.

dativo si incontrano zone di passaggio in cui, in masse di linfociti e plasmatociti appaiono, sparsi qua e là, pochi elementi di aspetto tumorale (fig. 10).

La presenza di questo tipo di cellule caratterizza la terza forma di tessuto pato-

logico che dobbiamo descrivere. La morfologia di questi elementi è, nella gran massa, uniforme; la loro grandezza sempre notevole varia da un minimo di 15 μ ad un massimo di 25-35 μ raggiungendo diametri molto più ampi negli elementi plurinucleati. Il nucleo tondeggiante od ovalare a diametri medi di 12-20 μ, aspetto per lo più chiaro per la presenza di un fine reticolo di cromatina raramente con blocchi di notevoli dimensioni. Costante è la presenza di 1-2 o più grossi nucleoli che si tingono in parte con i colori acidi. Il nucleo è posto nel centro o ad un lato di un citoplasma di dimensioni variabili: scarso negli elementi che si insinuano tra i fasci di fibre nervose (fig. 11) più abbondante negli elementi che infiltrano le meningi in punti dove non sono stipati (fig. 12), può raggiungere dimensioni anche superiori a quelle del nucleo. Il citoplasma a struttura omogenea o finemente granulosa, a caratteri tintoriali basofili, più raramente debolmente eosinofili. Accanto a questo tipo di cellule che predominano esistono delle varianti, evidenti modificazioni del tipo fondamentale già descritto. Non è eccezionale riscontrare elementi con 2-3 (fig. 13) o più nuclei (fig. 14). questi ultimi vere cellule giganti tipo Stenberg (fig. 15). I contorni cellulari possono essere cubici o fusiformi laddove le cellule si insinuano in spazi molto ristretti. Cellule con nucleo e citoplasma allungati di varia forma, (triangolari, ovoi-

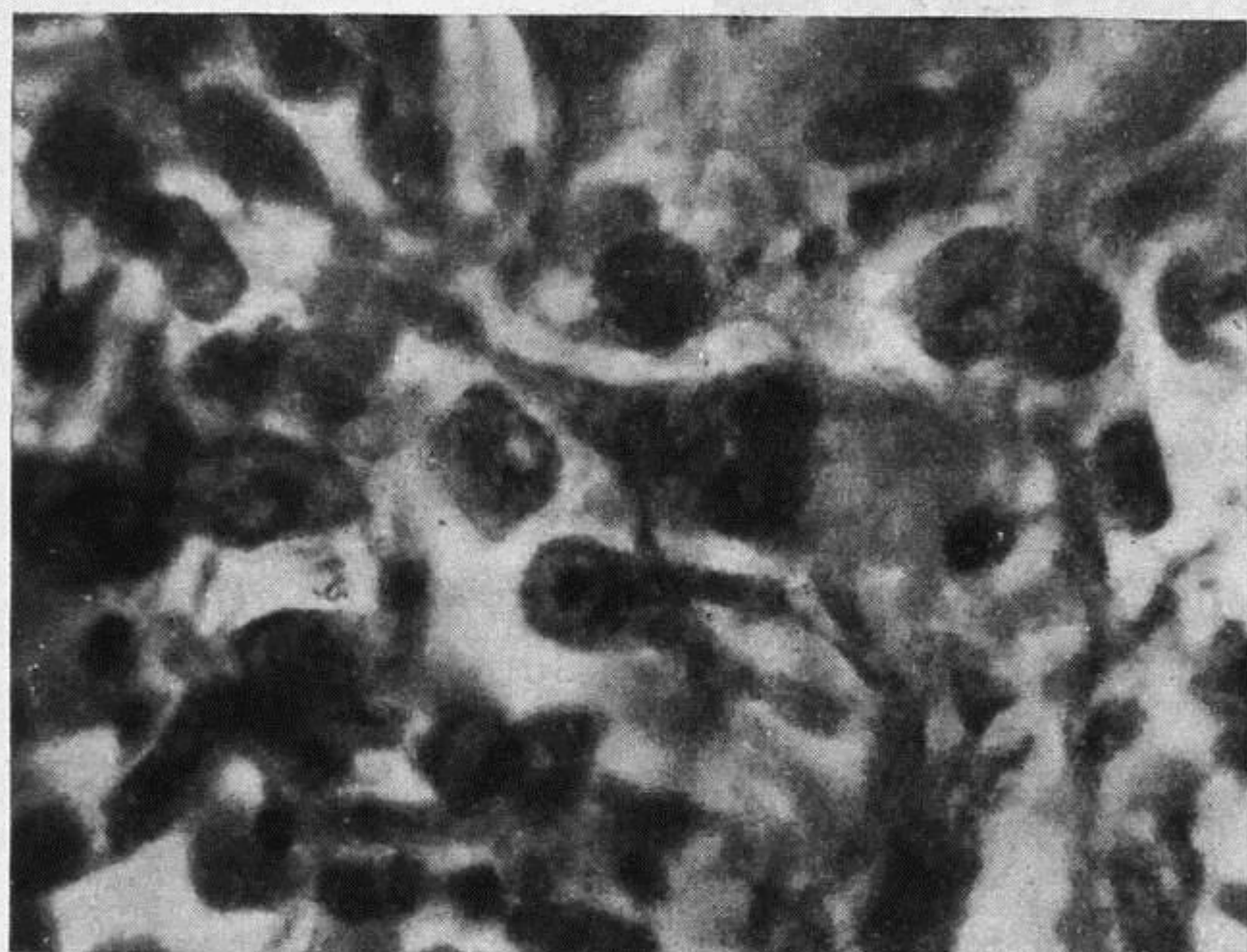



FIG. 16.

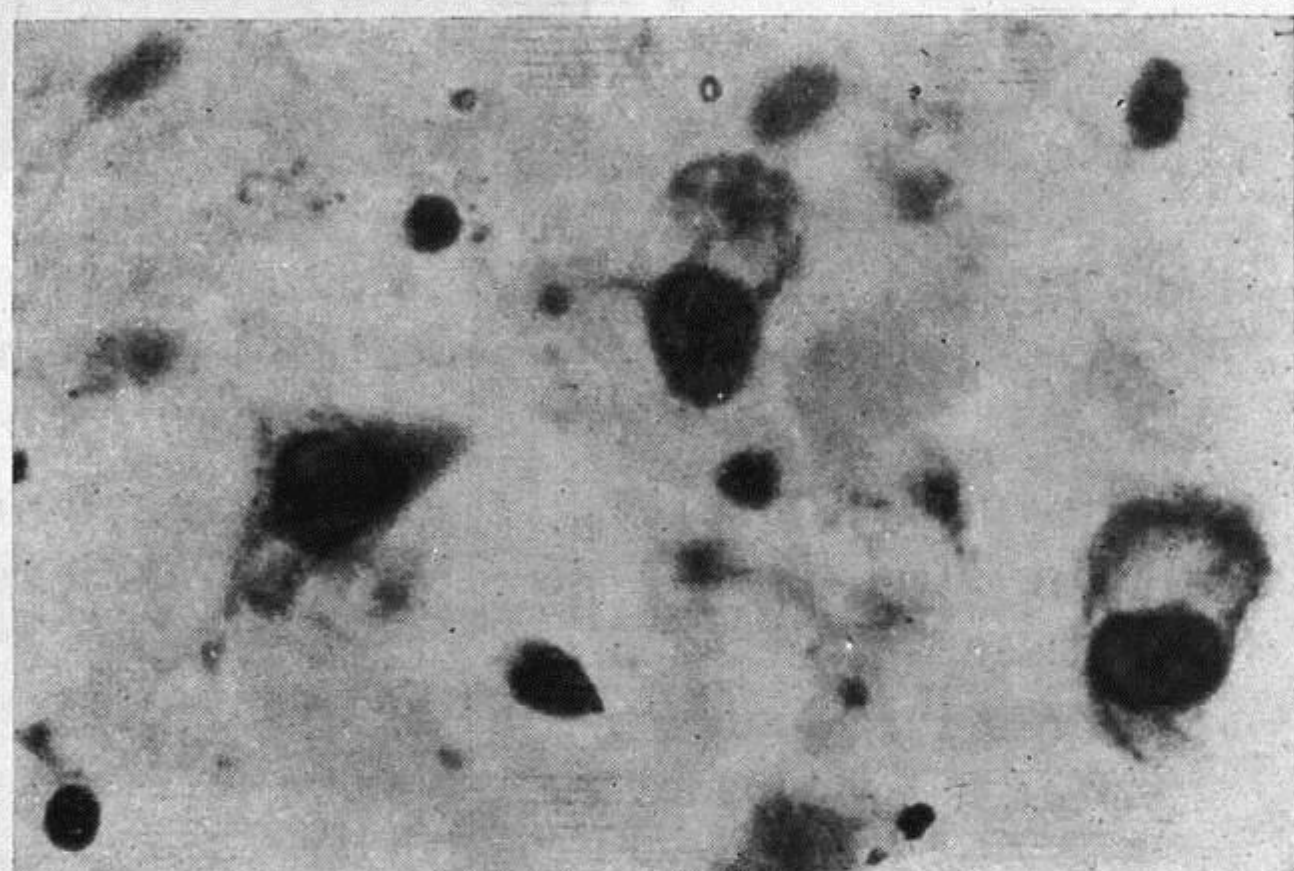



FIG. 17.

FIG. 16. — Met. emat. eos. Forte ingrand. Sez. della massa connettivale nell'ultimo tratto del sacco meningeo. Zona di passaggio fra l'infiltrazione di elementi essudativi (scarsi) e di aspetto tumorale, ed il tessuto connettivale. Cellule di tipo tumorale allungate con prolungamenti multipli, che si continuano con fibre collagene.

FIG. 17. — Met. Nissl. leptomeninge mesencefalica. Forte ingrand. Rare cellule essudative e tre grossissime cellule di aspetto tumorale con scoloraz. del citoplasma vicino al nucleo.

dale, a fuso) si riscontrano anche nelle zone di passaggio con tessuto connettivale (vedi oltre): in questi punti non è raro vedere dal citoplasma dipartirsi dei prolungamenti che in varie direzioni si continuano con fibre precollagene o connettivali (fig. 16).

Cellule con aspetto regressivo si incontrano non eccezionalmente isolate, più raramente in grandi ammassi. Le alterazioni degenerative sono di vario grado: cellule con citoplasma scolorato intorno al nucleo o vacuolizzate (fig. 17); vario grado di cariolisi o carioressi. Grossi ammassi di cellule degenerate si trovano solo intorno alla massa di connettivo nell'ultimo tratto del sacco durale. L'aspetto di questi ammassi degenerati è simile a quello descritto per le cellule epitelioidi di alcuni granulomi con il nome di « degenerazione eosinofila ». Sono accumuli di cellule che conservano una grossolana distinzione della loro normale struttura ma che assumono nel nucleo e nel citoplasma uniformemente e debolmente i colori acidi: in qualche punto gruppi di elementi sono più profondamente alterati nella loro morfologia.

Nel citoplasma delle cellule di aspetto tumorale non si trovano residui di elementi fagocitati, neanche nelle frequenti zone in cui, vicino ad essi giacciono numerosi pigmenti emosiderinici liberi nel tessuto. È eccezionale trovare qualche cellula con scarsi e fini granuli di grasso, vicino a focolai in degenerazione grassosa. Le cariocinesi, di

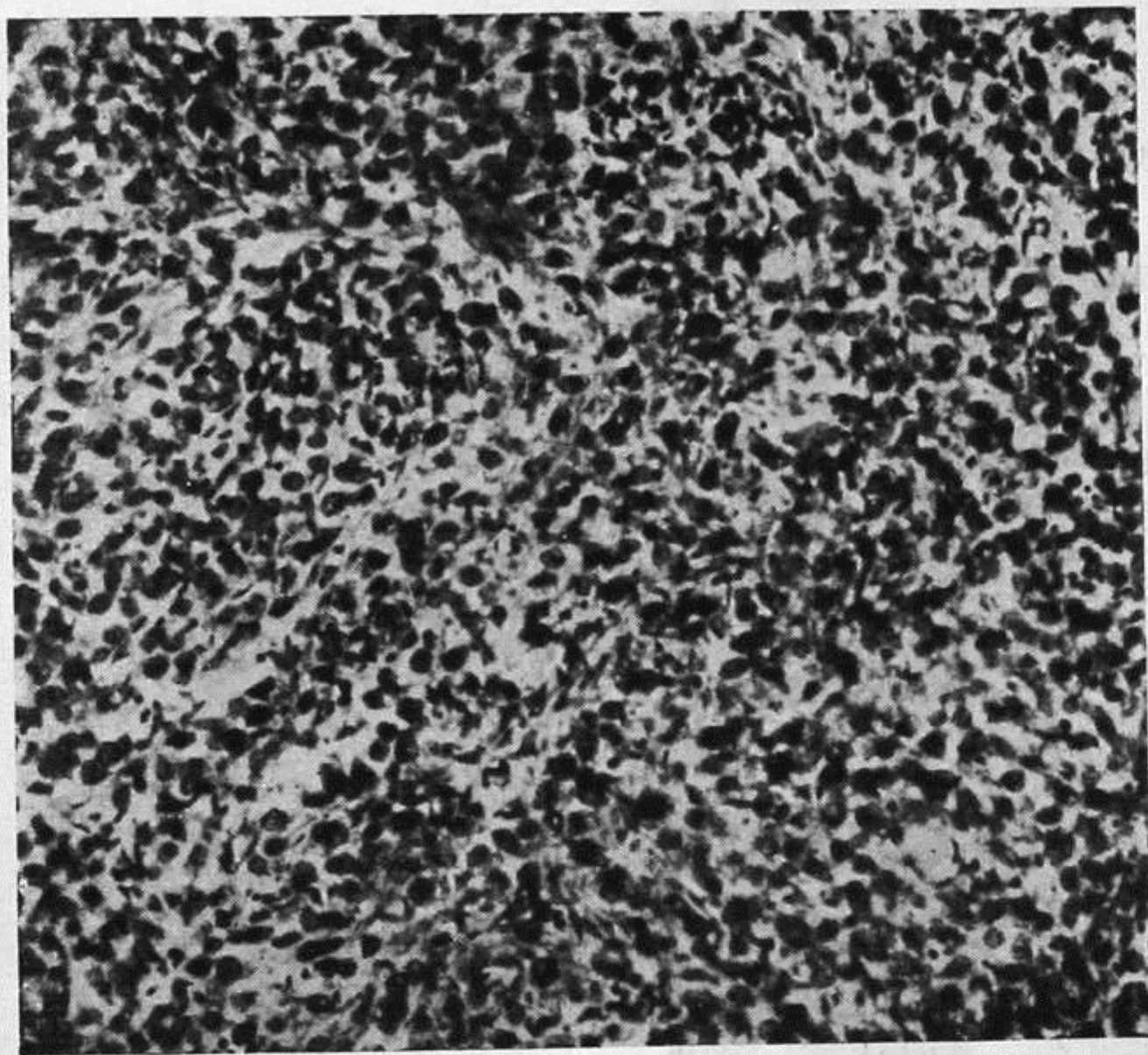



Fig. 18. Met. emat. eos. Piccolo ingrand. Sez. delle leptomeningi del midollo dorsale. Aspetto tumorale dell'infiltrato dove predominano grosse cellule.

aspetto non anaplastico, si incontrano non raramente, in alcune zone più ricche di cellule in altri punti con estrema rarità: in complesso però non possono dirsi molto numerose.

Circa i rapporti di questi elementi di aspetto tumorale con altri tipi di cellule dob-

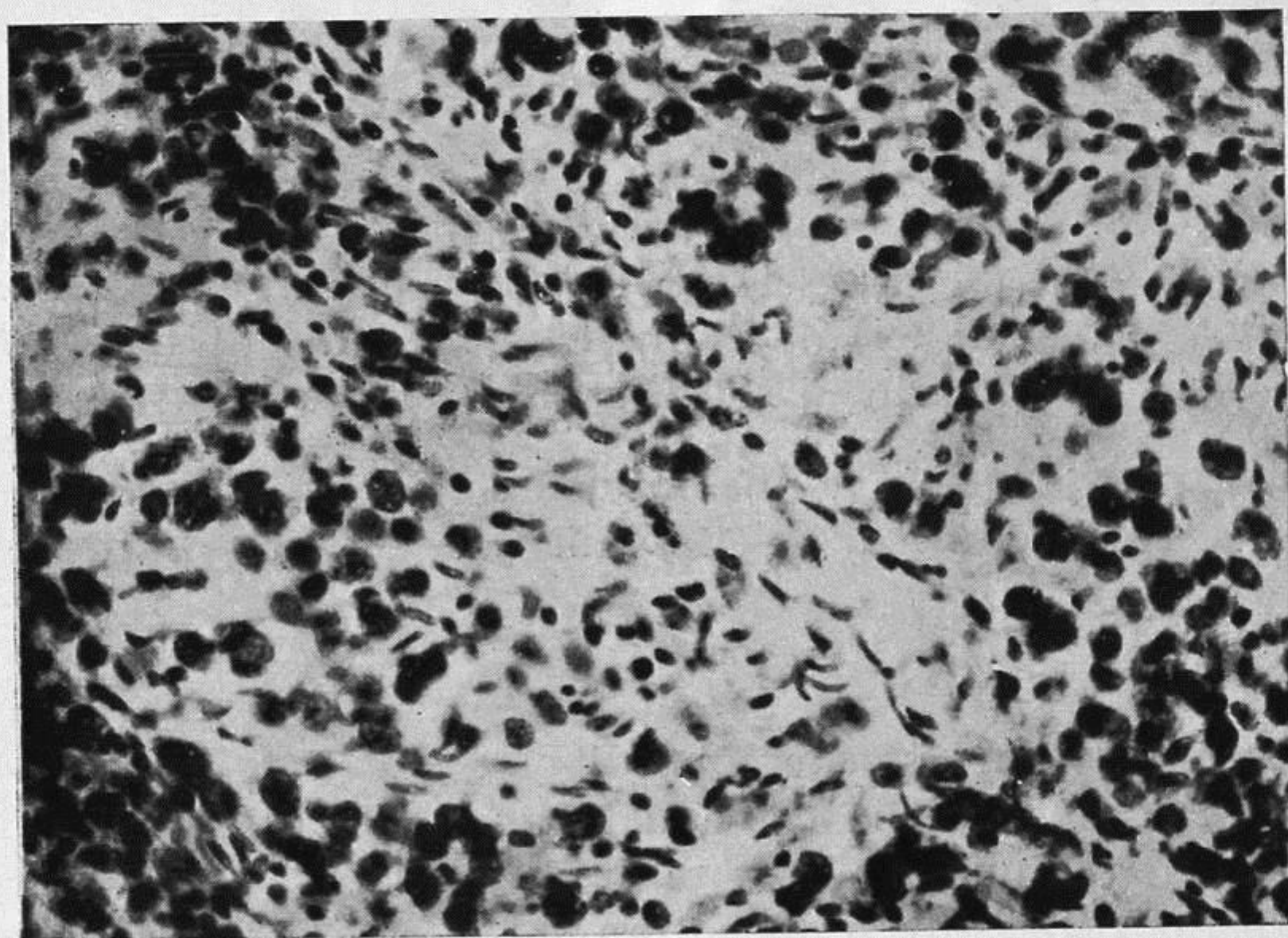



Fig. 19. — Met. Nissl. Medio ingrand. Sez. della leptomeninge del midollo dorsale. Zona di infiltrato di aspetto tumorale che circoscrive un tratto di tessuto in evoluzione connettivale.

biamo anzitutto notare, come carattere assolutamente costante, che dovunque ed in qualunque numero essi si trovino sono sempre accompagnate da cellule di aspetto linfocitario e da plasmatociti in numero variabile. Dalle zone di passaggio già descritte (vedi pag. 288) in cui si trovano poche di queste cellule grosse in una massa di cellule connettivali (fig. 8) o essudative (fig. 10), si passa per gradi intermedi a zone in cui

gli altri elementi rappresentano la minoranza in rapporto ad una massa compatta di queste grosse cellule: è in questi punti particolarmente che il tessuto patologico acquista un vero aspetto tumorale (fig. 18). Le cellule linfocitarie, i plasmatociti ed i rarissimi neutrofili si trovano sparsi senza alcun ordine fra le cellule di aspetto tumo-

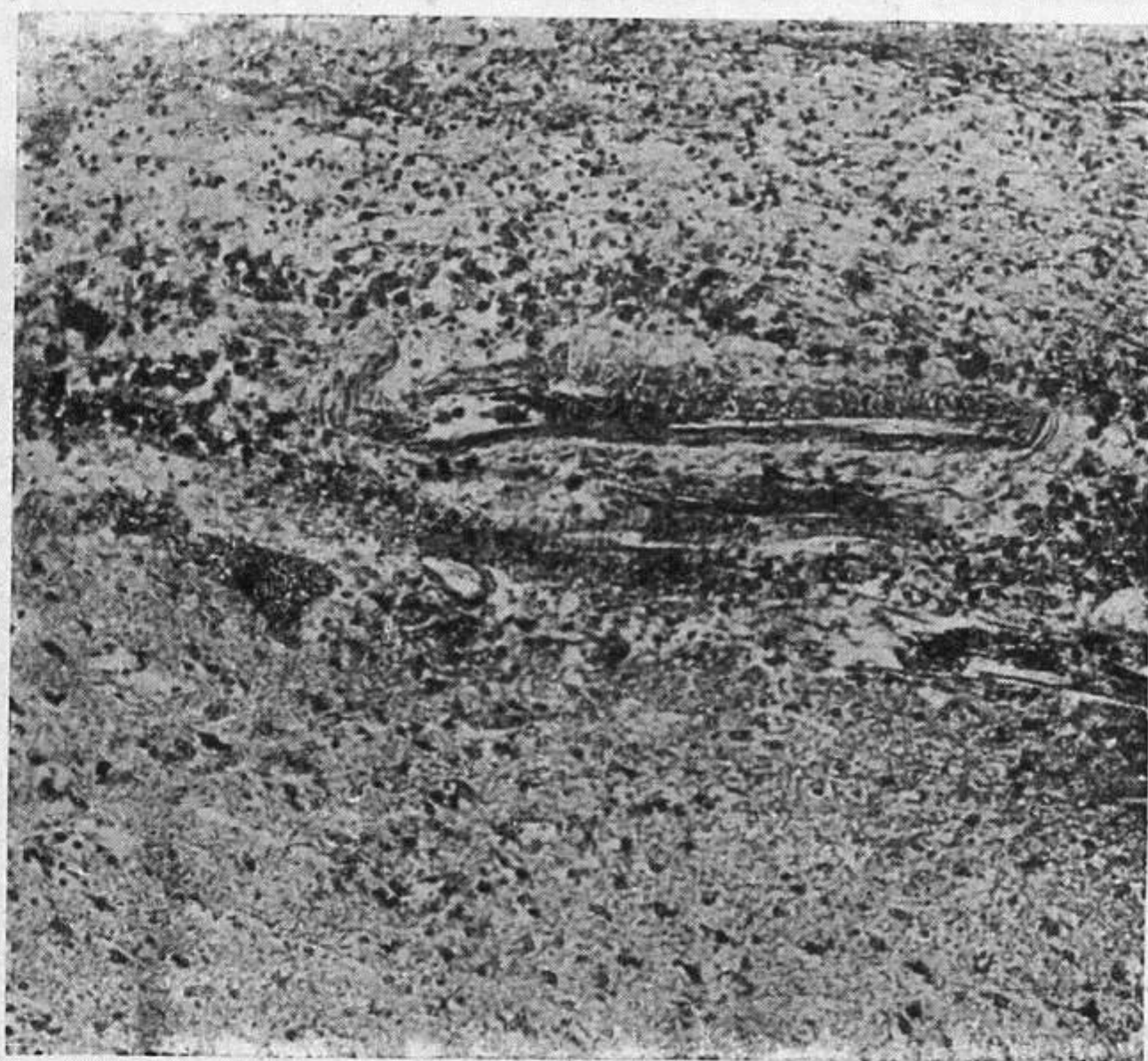



FIG. 20. — Met. Nissl. Piccolo ingrand. Sez. cortex temporale. Ispessimento ed infiltrazione della leptomeninge. Al confine col parenchima nervoso grossi elementi di aspetto tumorale e cellule essudative intorno ad un vaso.

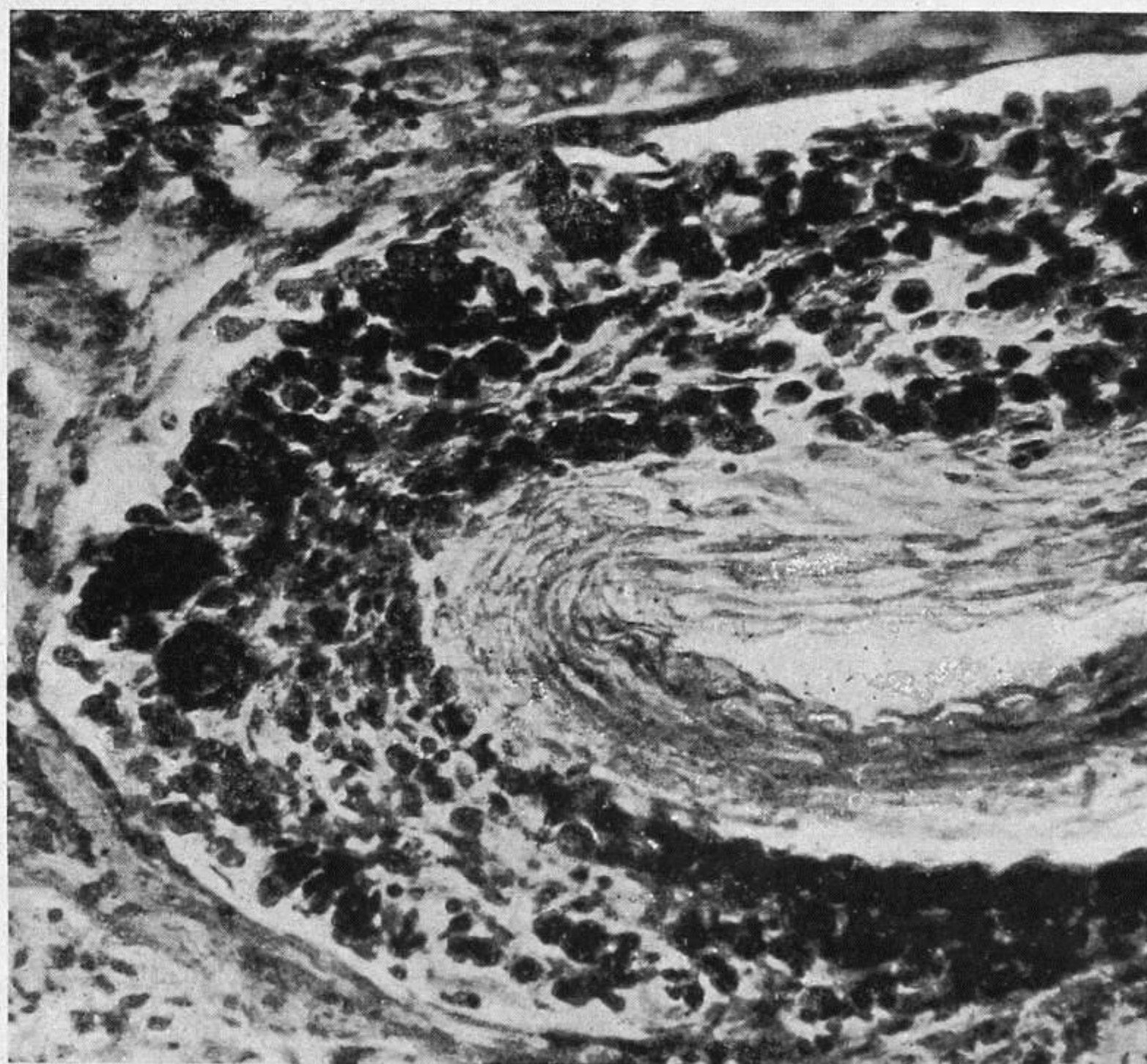



FIG. 21. — Met. Nissl. Medio ingrand. Sez. della massa connettivale nell'ultimo tratto del sacco durale. Disposizione perivasale dell'infiltrato essudativo pseudotumorale. A Sin. una massa concentrica.

rale: in qualche zona gli elementi essudativi mantengono una posizione prevalentemente perivasale (fig. 12). Il connettivo forma in molti punti dei tralci che separa ammassi e file di cellule degli infiltrati: in questi casi l'impalcatura connettivale ha spesso una evidente origine da proliferazione del connettivo perivascolare. Esistono però elementi di aspetto tumorale in vari stadi di proliferazione, sparsi fra gli altri tipi di

cellule, i quali talora circoscrivono addirittura tali zone di chiara evoluzione connettivale (fig. 19). In questi punti come pure nelle zone di passaggio con tessuto connettivale puro. non è raro trovare forme intermedie fra cellule di aspetto tumorale ed elementi fibroblastici (vedi fig. 16 a pag. 231). Vi sono zone di infiltrato infine, specie nelle leptomeningi encefaliche, in cui sia gli elementi connettivali sia gli essudativi e quelli di aspetto tumorale sono scarsissimi.

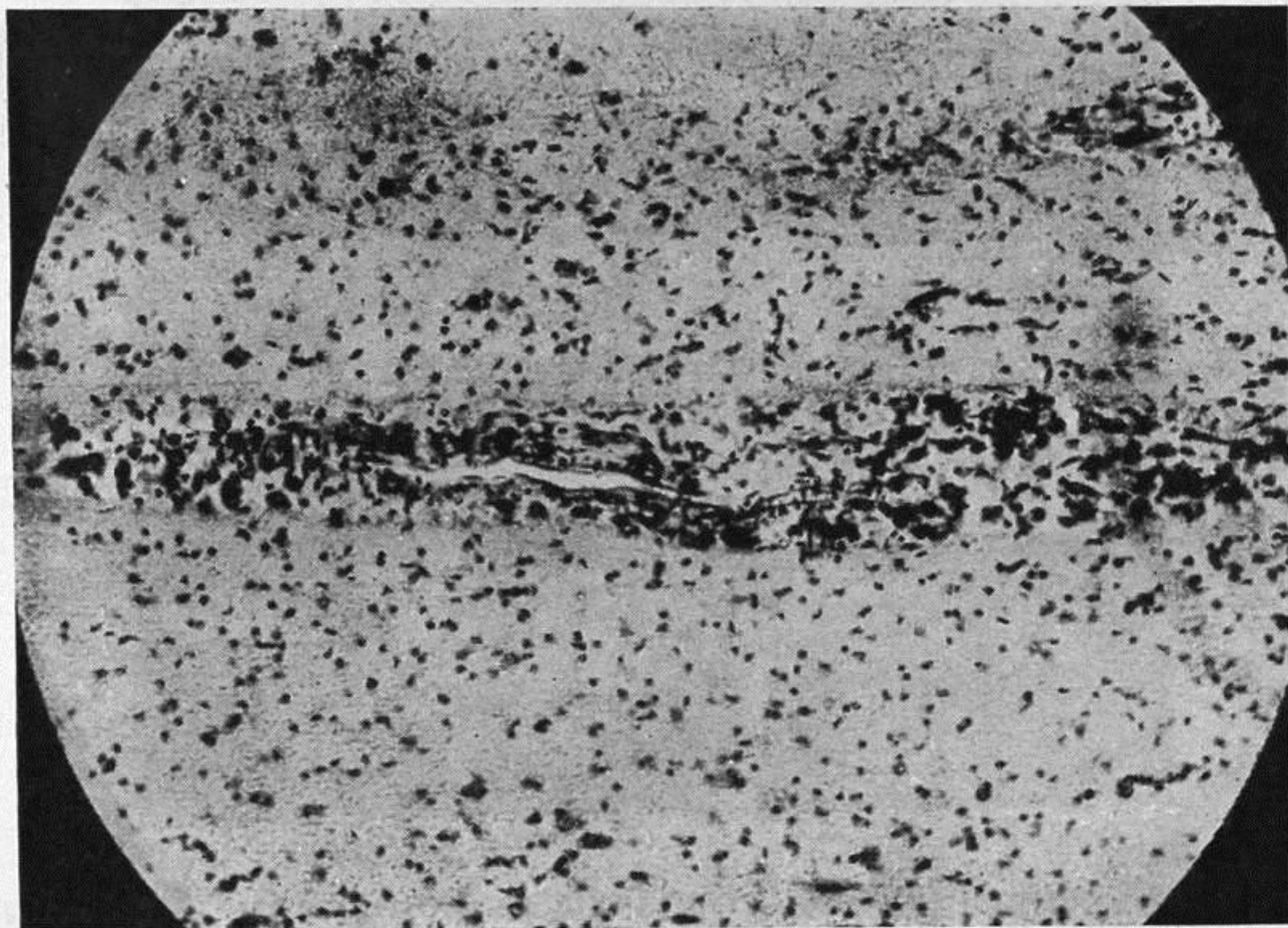



FIG. 22. — Met. Nissl. Piccolo ingrand. Sez. dei pes. peduncoli. Vaso nel parenchima, con infiltrato essudativo-pseudotumorale nella guaina avventiziale.

Particolare disposizione degli elementi tumorali rispetto ai vasi sanguigni si riscontra eccezionalmente: non si può certo parlare, in generale, di una disposizione perivasale di questi elementi. In qualche zona delle leptomeningi encefaliche in cui esiste un tessuto di reazione di tipo prevalentemente connettivale con pochi elementi essudativi e di

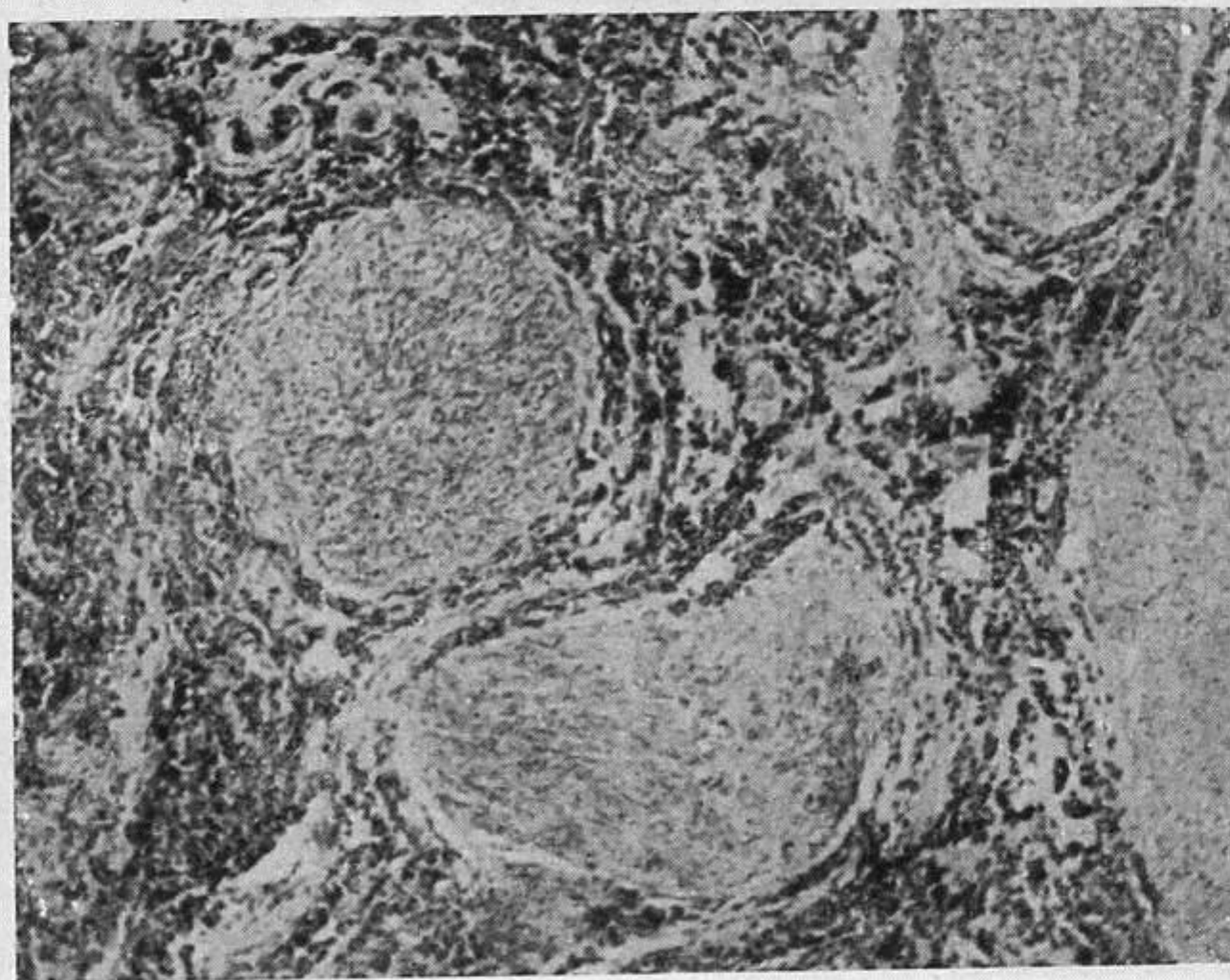



FIG. 23. — Met. emat. eos. Piccolo ingrand. Meninge della base. Sezione delle radici dei nervi bulbari circondate da infiltrato essudativo e di aspetto tumorale.

aspetto tumorale, questi ultimi tendono in prevalenza a disporsi nelle parti vicino al parenchima non di rado in maniera più spiccata intorno ai vasi di maggior calibro (fig. 20). Una più netta disposizione perivasale si è riscontrata solo intorno ad un unico vaso nella massa connettivale dell'ultimo tratto del sacco durale: quivi una corona di cellule di tipo tumorale ed essudative disposte in più file, forma un vero manicotto per tutta la periferia della sezione vasale, manicotto circoscritto all'esterno dappertutto da connettivo evoluto (fig. 21). Disposizione perivasale assumono di necessità gli elementi di aspetto tumorale

e gli elementi essudativi che penetrano nel parenchima nervoso. Questi in numero variabile, mai molto numerosi talora scarsissimi sono situati esclusivamente negli spazi perivasali di vene ed arteriole, frammisti a scarsa reazione degli elementi connettivali (fig. 22).

Circa la topografia del tessuto infiltrativo di aspetto tumorale crediamo importante mettere in rilievo che la sua diffusione negli spazi meningei non ha carattere di continuità. È massima al livello dell'ultimo tratto del midollo intorno alla massa di connettivo che occupa il midollo lombare, sacrale e la cauda e nelle leptomeningi degli ultimi segmenti dorsali: diminuisce nelle sezioni dorsali sovrastanti per accrescersi di nuovo più in alto a livello del tratto medio del midollo dorsale. Nel tratto superiore del midollo dorsale è scarsissima, completamente assente nel midollo cervicale tranne nelle sezioni più alte. Ricompare infine abbondante nelle leptomeningi del midollo allungato, del ponte e del mesencefalo, nella cisterna interpeduncolare, specie nei tratti di meninge vicino all'uscita dei nervi cranici (fig. 23). Questo tipo di infiltrato diminuisce notevolmente in estensione e in densità a livello del chiasma: si trova rappresentato

FIG. 24. — Met. azan. Piccolo ingrand. Sez. meninge del midollo dorsale. Proliferazione della leptomeninge a destra ed a sinistra con infiltrato essudativo e di aspetto tumorale. In basso, con netta delimitazione, appare la dura.

da pochi elementi per lo più isolati sotto i loro orbitari. Nelle parti laterali del cervello si rinviene in piccoli gruppi isolati in pochi tratti della superficie dei lobi temporali e nella parte più bassa dei parietali; un poco più abbondante in alcune zone della scissura di Bichat e nel primo tratto della fossa di Silvio. Nel midollo è sempre notevolmente più abbondante nei due terzi posteriori degli spazi meningei, specie intorno alle radici posteriori, ma si trova, sebbene in minore estensione, anche ai lati dei cordoni e delle ralici anteriori fin nel solco mediano anteriore.

L'infiltrato nella parte anteriore è sempre molto scarso, posteriormente ha uno spessore differente nei diversi punti, in genere più abbondante a livello delle radici posteriori fra i cui fasci non di rado si infiltra, ha in alcuni punti uno spessore molto sottile ed in molte sezioni è discontinuo. Si vede in questi casi in una zona di leptomeninge proliferata per un'altezza quasi uniforme, un tratto rappresentato da proliferazione connettivale con scarse cellule di tipo essudativo nelle cui parti laterali si continua, con confini quasi netti, con altri tratti di aspetto francamente tumorale (fig. 24). In genere i limiti fra la proliferazione leptomeningea e la dura madre sono segnati sempre piuttosto nettamente (fig. 24) e la dura madre non presenta che un modico segno di iperplasia connettivale che aumenta in vario grado il suo spessore. Solo in alcuni punti dove più abbondante è il tessuto con elementi di aspetto tumorale questi ultimi infiltrano per breve tratto gli strati più interni della dura proliferata: ciò avviene in maniera evidente

nel tratto più basso del midollo dorsale e a livello della base del cranio sotto il tronco encefalico (fig. 23). Oltre che negli spazi leptomeningei il tessuto di aspetto tumorale è presente, in quantità molto più scarsa e per estensione più breve, anche negli spazi epidurali e nel parenchima cerebrale. Non è stato purtroppo possibile esaminare il tessuto epidurale altro che nei frammenti che sono rimasti aderenti alla faccia esterna della dura

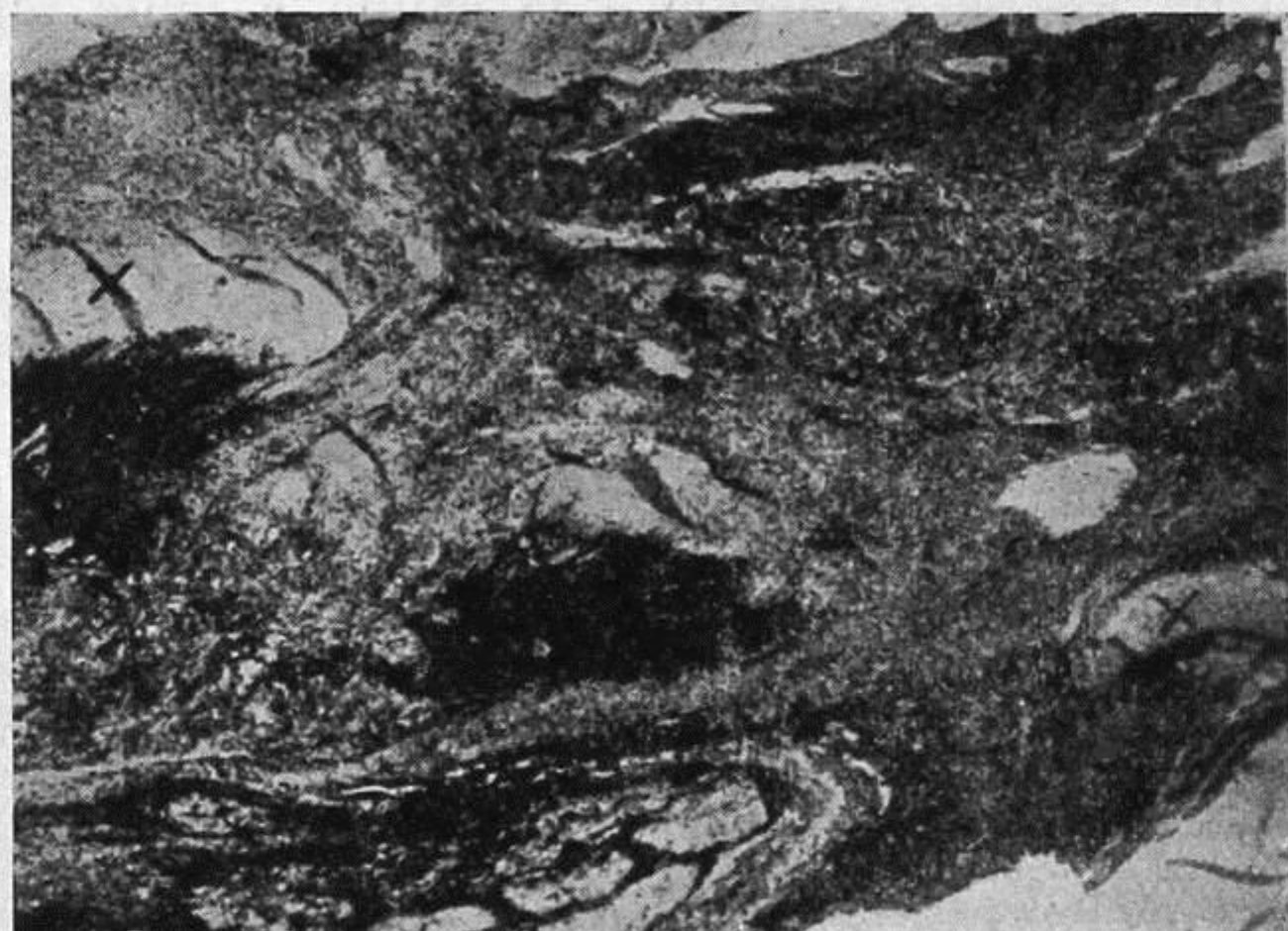



Fig. 25. — Met. Nissl. Piccolo ingrand. Meninge del midollo dorsale basso. Sez. della soluzione di continuo della dura (X) attraverso cui passa la radice nervosa (in basso e verso Sin.). Dense masse di proliferazione connettivale e di infiltrato dalle leptomeningi fuoriescono nello spazio epidurale con le radici, fra i cui fasci si insinuano.

madre poichè, come si è visto macroscopicamente, non vi era alcun segno da far presupporre che il processo morboso invadesse detto tessuto. Come già si è accennato in molti punti dei frammenti di tessuto epidurale presenti nei nostri preparati, si è potuto notare la presenza di proliferazione connettivale con scarsi elementi essudativi, in altre zone si sono trovate anche cellule di aspetto tumorale. Quste sono apparse relativamente nume-

Fig. 26. — Met. emat. eos. Piccolo ingrand. Sez. di una radice dell'VIII. Larga zona di infiltrazione essudativa e di aspetto tumorale, non in rapporto con i vasi.

rose solo a livello degli ultimi segmenti del midollo dorsale nel punto in cui le radici nervose fuoriescono dal sacco meningeo. Nelle sezioni in cui è presente il foro della dura attraverso cui passa la radice meningea si scorge la proliferazione e l'infiltrazione delle leptomeningi che, insieme alla radice nervosa tra i cui fasci si insinua l'infiltrato, si continuano nello spazio epidurale in cui sono talora presenti densi accumuli di grosse cellule di aspetto tumorale (fig. 25). Altri elementi di questo tipo si trovano sparsi in

gruppi o isolati nel tessuto epidurale proliferato, in sezioni più alte del midollo dorsale, cervicale e, un poco più abbondanti, a livello della fuoriuscita degli ultimi nervi cranici. È da notare la presenza di tali elementi anche negli spazi epidurali in alcune sezioni del midollo cervicale, in cui gli spazi leptomeningei appaiono privi di tali cellule.

L'invasione del parenchima nervoso da parte di cellule essudative con elementi di aspetto tumorale è stata ritrovata in poche sezioni a livello del midollo, del bulbo, del ponte e specialmente del mesencefalo. Dobbiamo distinguere a questo riguardo il diverso comportamento dell'infiltrato in seno al parenchima nervoso e nelle radici dei nervi. In questi ultimi gli elementi essudativi e di aspetto tumorale si trovano sia nel connettivo fra i vari fasci nervosi sia nella compagine dei fasci stessi che si mostrano più gravemente alterati (fig. 11). Ciò avviene specialmente nelle radici nervose che si distaccano dal bulbo e dal ponte: particolarmente lese appaiono le radici del nervo VIII a sinistra, fino a poca distanza del suo ingresso nel bulbo. In alcuni preparati si vede la radice per

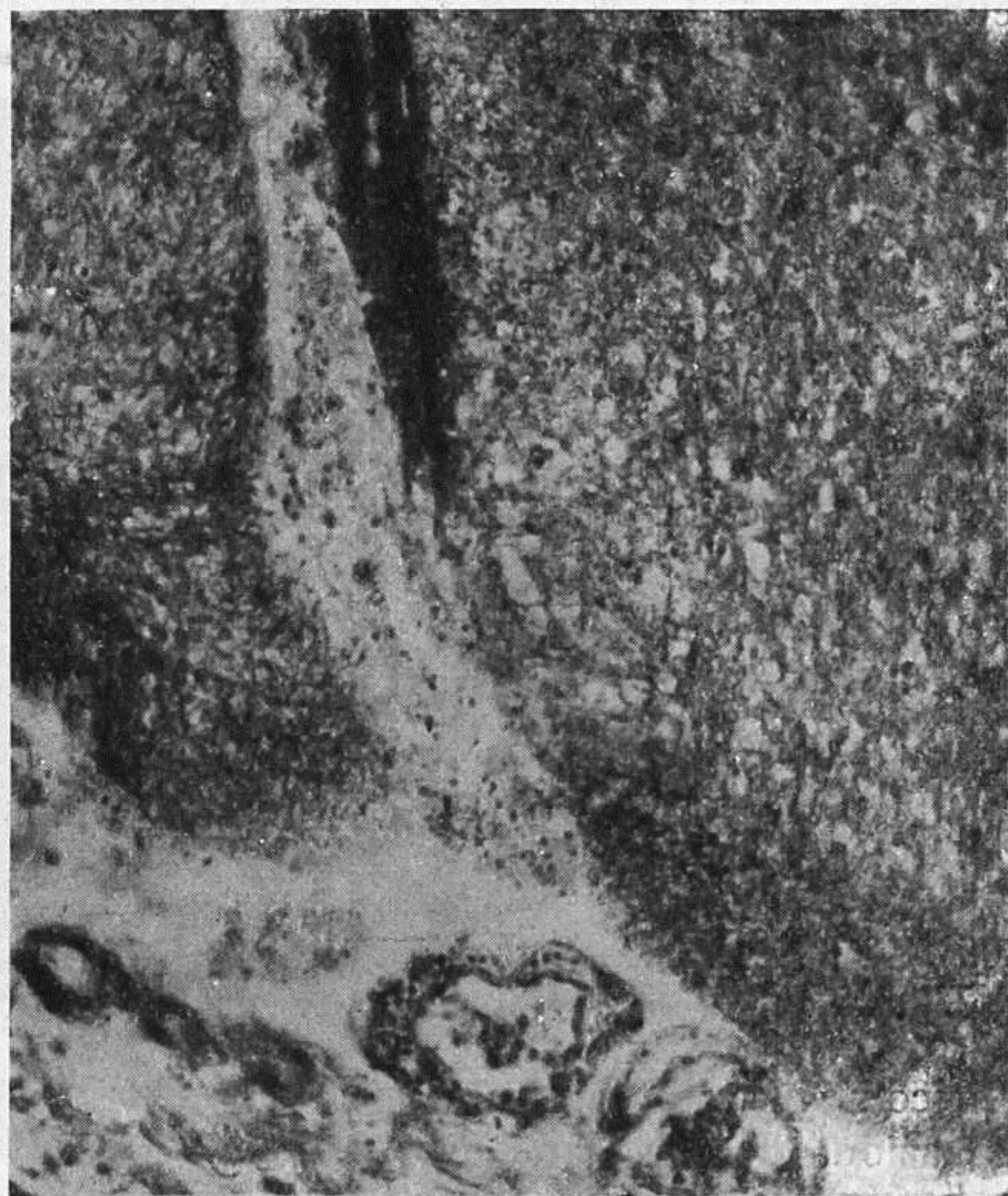



FIG. 27. — Met. Azan. Piccolo ingrand. Sez. del bulbo. Zona di ingresso di un vaso nel parenchima. Scarsi infiltrati essudativi con qualche cellula di aspetto tumorale nelle leptomeningi e nella guaina perivasale.

circa 1/3 del suo diametro trasversale sostituita da un ammasso di « grosse cellule » con linfociti e pochi plasmatociti infiltrati fra i residui di fibre gravemente alterate: i vasi viciniori mostrano lieve reazione parvicellulare nella avventizia (fig. 26).

L'infiltrazione nel parenchima cerebrale avviene quasi esclusivamente nelle guaine perivasali dalla leptomeninge per un tratto non molto distante dalla superficie esterna. Solo in poche sezioni del midollo dorsale basso sono stati trovati piccoli accumuli di cellule di aspetto tumorale nel parenchima senza rapporto evidente con vasi: tali elementi che appaiono in preda a processi degenerativi, si trovano però immediatamente ai lati del setto connettivale del solco anteriore (fig. 1) e non si è potuto decidere con sicurezza se esistesse in tali zone un piccolo vaso. Da notare d'altronde come nel midollo, anche in sezioni in cui tutti gli spazi leptomeningei sono riempiti da notevoli masse di infiltrato ed il parenchima nervoso appare in più punti con gravi lesioni degenerative, non si è mai trovato ad esami molto accurati la presenza del parenchima nervoso di elementi essudativi o di aspetto tumorale; neanche intorno a vasi che vi penetravano dopo essere passati attraverso gli accumuli infiltrativi nella leptomeninge. Quest'ultimo reperto è stato invece trovato a livello del bulbo, del ponte e del mesencefalo. In queste formazioni non è raro trovare le guaine avventiziali del primo tratto dei vasi, subito

dopo l'ingresso nel parenchima, dilatate, pieni di materiale per lo più amorfo (lacinie, residui nucleari). In qualche punto si vedono questi spazi perivasali contenere elementi essudativi e di aspetto tumorale evidente continuazione dell'infiltrato che si trova nelle leptomeningi adiacenti. Nel bulbo e nel ponte questi vasi si riscontrano per lo più isolati con poche cellule negli spazi avventiziali (fig. 27). Nel mesencefalo per un buon tratto subito caudalmente al punto di fuoriuscita del III paio di nn. cranici, nella zona mediana che si estende dal culmine del solco interpeduncolare fin quasi alla parete inferiore dell'acquedotto si sono trovati gruppi di vasi paramediani che si affondano perpendicolarmente nel parenchima, i cui spazi avventiziali dilatati sono ripieni di elementi essudativi e di grosse cellule di aspetto tumorale (vedi fig. 28). Tali elementi rimangono strettamente localizzati negli spazi perivasali (vedi fig. 22): mai sono stati riscontrati isolati od in gruppi fra gli elementi propri del parenchima nervoso.

Crediamo opportuno, dopo aver fatto una descrizione d'insieme delle lesioni trovate nel nostro caso, far seguire una brevissima sintesi delle caratteristiche del processo morboso alle varie altezze del neurasse.

FIG. 28. — Met. Nissl. Piccolo ingrand. Sez. a livello del solco interpeduncolare. Vasi paramediani con infiltrazione della guaina avventiziale. La meninge è asportata.

Cauda ed ultimo tratto del midollo: Come già si è accennato nella descrizione macroscopica, l'ultimo tratto del sacco durale, a livello della cauda, dei segmenti sacrali e di quasi tutto il segmento lombare, è formato da una massa duro fibrosa. La cui struttura istologica è per la massima parte costituita da tessuto connettivale denso, con grossi fasci connettivali a decorso parallelo o stipati in grossi noduli; in alcune zone numerose lacune, rivestite in modo discontinuo da endotelio che mostra qua e là gemme proliferative. In qualche sezione verso la parte più periferica da un lato, tessuto connettivo più giovane, spesso con cellule epitelioidi e qualche cellula pigmentata plurinucleata (fig. 4), talora con numerosi vasi, evidentemente neoformati. La caratteristica principale della massa connettivale è di essere ricchissima in granuli di grasso piccoli, grandi e grandissimi, posti fra i fasci, e in quasi tutti i fibroblasti (fig. 5). La periferia di questa massa è per quasi tutta la sua estensione, infiltrata da cellule di aspetto tumorale miste, con frequenza varia nei vari punti, a elementi di aspetto linfoide, a plasmacellule, a fibroblasti giovani. Questi infiltrati di diverso spessore nelle varie sezioni e nei vari punti della periferia sono limitati dalla massa connettivale, da gettoni in cui si notano elementi di passaggio (vedi fig. 16): in un solo punto assumono una disposizione perivasale (vedi fig. 21). In alcune zone più al centro si notano larghi accumuli di infiltrato costituito solo da linfociti, plasmatociti e rarissimi leucociti. In molti punti della zona connettivale, specie in vicinanza delle zone con infiltrati, e dentro gli infiltrati stessi, frequenti accumuli di granuli di emosiderina liberi od in macrofagi: in qualche sezione emorragie recenti. In altre sezioni si nota alla periferia un grosso nodulo di elementi in degenerazione eosino-

fila (vedi pag. 231). In altri punti in seno al connettivo o all'infiltrato formazioni tondeggianti a trifoglio a strati concentrici, colorati in azzurro intenso dall'ematossilina e dal bleu di metilene (figure degenerative di orignie vasale ?).

Nella parte più alta di questa massa quasi omogenea si nota un accenno ad una differenziazione dei vari tessuti profondamente alterati. La parte periferica è formata da spessi fasci connettivali a decorso parallelo alla circonferenza (dura); all'interno per quasi tutto il contorno un largo infiltrato di elementi essudativi di aspetto tumorale qua e là interrotti da fasci connettivali più o meno maturi che si dirigono verso la zona centrale. Quivi masse connettivali in vari stadi evolutivi, spesso con cumuli di cellule essudative talora frammiste ad elementi di aspetto tumorale e cellule giganti, alternati a larghe zone di sostanza priva di struttura, ricchissima di grasso insieme alla quale si notano residui di elementi cellulari in degenerazione male identificabili e piccoli nuclei di aspetto linfocitario (residui del midollo degenerato ?). Sempre frequenti i pigmenti emosiderinici, qualche stravaso ematico recente e piccoli vasi neoformati.

Primi segmenti del midollo lombare ed ultimi segmenti del midollo dorsale. Le sezioni a questo livello mostrano una dura ispessita all'esterno della quale pochi tratti di tessuto epidurale in proliferazione. Solo in vicinanza della fuoriuscita delle radici spinali si nota nello spazio epidurale notevole quantità di elementi essudativi e di aspetto tumorale. Questi ultimi tappezzano quasi tutta la superficie interna della dura per uno spessore variabile da poche diecine fino a qualche centinaio di μ: più abbondanti intorno alle radici posteriori sono molto scarsi vicino al solco anteriore. Nei vari punti di questo infiltrato è variabile il rapporto dei singoli elementi che lo compongono e col connettivo proliferato (pag. 12 e 13). Non rari gli accumuli di emosiderina, rarissime le emorragie recenti. Il midollo è quasi in tutta la sua metà destra scavato da una vasta lacuna di disintegrazione. Nelle sezioni più alte le zone di malacia si restringono al corno posteriore e per breve tratto al corno laterale sinistro (fig. 1). Anche negli altri cordoni frequenti accumuli perivasali di cellule granulo-adipose e proliferazione gliale.

Tratto medio del midollo dorsale. Si caratterizza per la minore estensione della lesione del parenchima nervoso, ed, in un primo tratto, dalla notevole riduzione dell'infiltrato leptomeningeo. Questo è rappresentato da un grosso accumulo a livello delle radici posteriori di sinistra che infiltra anche il terzo interno della dura notevolmente ispessita. Nel rimanente spazio aracnoidale modica proliferazione connettivale con scarsissimi elementi essudativi e poche cellule di aspetto tumorale isolate. Le alterazioni sono sempre meno evidenti man mano che ci avviciniamo al solco anteriore. In poche sezioni edema del tessuto nervoso intorno al setto mediano anteriore e piccolissimi accumuli di cellule di aspetto tumorale in degenerazione eosinofila (v. pag. 237). Nel tessuto epidurale proliferazione connettivale con scarso infiltrato più intenso nelle radici posteriori a sinistra: quivi sono presenti vere cellule epitelioidi, qualche leucocito, rarissimi elementi di aspetto tumorale.

In sezioni più alte si trova di nuovo attiva proliferazione leptomeningea ed infiltrati per quasi tutta la circonferenza del midollo, sempre però molto meno abbondanti avanti ai cordoni anteriori. L'intensità della proliferazione e infiltrazione diminuisce ancora una volta man mano che ci avviciniamo al rigonfiamento cervicale. Verso il limite con questo si trova solo modica proliferazione della leptomeninge di tipo connettivale e solo in qualche punto scarsissimi infiltrati di linfociti, cellule epitelioidi e qualche cellula gigante: non plasmatociti. I cordoni posteriori del midollo dorsale sono degenerati.

Midollo cervicale. A questo livello le lesioni del parenchima sono limitate alla degenerazione dei fascicoli gracili e di qualche fibra delle radici posteriori: poche cellule delle corna anteriori con figure degenerative non gravi. La dura lievemente ispessita e nettamente delimitata dal tessuto leptomeningeo modicamente proliferato con aspetto di connettivo adulto. Eccezionalmente s'incontra qualche scarso infiltrato di tipo linfocitario e, solo nelle sezioni più alte, vicino al limite col midollo allungato, si trovano piccoli accumuli di cellule di aspetto tumorale. Nello spazio epidurale modica proliferazione connettivale e nel tratto più alto piccole masse di cellule di aspetto tumorale.

Midollo allungato. Proliferazione connettivale molto scarsa nelle parti ventrali e laterali con modiche infiltrazioni a tipo essudativo e cellule di aspetto tumorale: queste lesioni mancano del tutto nella parte dorsale. L'infiltrazione è molto più intensa nel solco mediano anteriore, dove intorno ai vasi si notano grossi accumuli di infiltrato, ed intorno all'origine apparente del VII e VIII di sinistra ed in minor grado di destra. Si nota pene-

trazione di scarso infiltrato in qualche spazio intorno a vasi che entrano nella sostanza nervosa in una ristretta zona della faccia laterale (fig. 27). Reperti degenerativi nelle cellule del nucleo dell'acustico. Scarsi reperti regressivi non avanzati nei nuclei del pavimento del IV ventricolo. Discreta reazione proliferativa gliale sottoependimaria e marginale.

Ponte. Proliferazione connettivale con infiltrati anche di aspetto tumorale in varie zone delle faccie ventrale e laterali specie intorno all'origine apparente del V paio, che a sinistra è esso stesso per breve tratto infiltrato. In poche zone, per qualche diecina di μ dalla superficie libera, gli spazi perivascolari di vasi di medio calibro contengono elementi essudativi e di aspetto tumorale. Reperti regressivi nei tratti e nei nuclei del V specie a sinistra: proliferazione gliale, più intensa nella glia marginale. Le leptomeningi e la tela corioidea che coprono il IV ventricolo mostrano scarsissimi segni di reazione aspecifica.

Mesencefalo. Proliferazione e infiltrazione connettivo-essudativa nelle leptomeningi del solco interpeduncolare ed, in grado molto più modico, nelle regioni ventro-laterali dei peduncoli. Piccoli accumuli di elementi di aspetto tumorale si trovano solo nel solco interpeduncolare. Le radici del III sono circondate da leptomeningi proliferate con elementi essudativi, ma non appaiono infiltrate. Nella zona mediana del mesencefalo, distalmente all'origine apparente del III paio per un tratto che va dal solco fin quasi all'acquedotto, i vasi paramediani appaiono circondati da elementi essudativi e di aspetto tumorale (fig. 28) che non oltrepassano la limitante gliale. Subito al disotto dell'acquedotto vi è un piccolo focolaio di degenerazione con reazione gliale circostante. Scarsi reperti degenerativi con glia di tipo progressivo nel nucleo rosso e nella sostanza nigra. Nessun reperto patologico evidente nel tegmen mesencefalico.

Regione infundibolo-chiasmatica. Proliferazione ed infiltrazione più discreta che nelle altre regioni del tronco encefalico con scarsi cumuli di elementi di tipo tumorale. Le lesioni sono molto lievi nella leptomeninge del chiasma che non appare infiltrata in alcun punto. Lesioni degenerative in molti nuclei infundibolari; scarse e discrete nei nervi ottici.

Cervelletto. Lievissima reazione aspecifica di qualche tratto delle leptomeningi sulla superficie esterna: quasi dappertutto normali le leptomeningi fra le lamelle. In nessuna zona infiltrati di elementi essudativi nè di aspetto tumorale. Il parenchima cerebellare non appare gravemente leso in alcun punto.

Circonvoluzioni temporo-sfenoidali ed orbitali. La leptomeninge a questo livello appare in qualche zona modicamente ispessita: molto raramente si nota presenza di macrofagi e pigmenti emosiderinici. Proliferazione connettivale più vivace con piccoli accumuli di cellule essudative e di tipo tumorale si trovano solo in qualche tratto della fissura di Bichat, nelle parti più interne delle circonvoluzioni temporali sfenoidali e, più discretamente, a livello delle fosse olfattorie. Il parenchima nervoso mostra diffuse e modiche lesioni degenerative degli elementi cellulari, scarsa reazione gliale, specie nella glia marginale: non infiltrati.

Circonvoluzioni occipitali e della volta. Nei vari tratti esaminati non si sono mai riscontrati infiltrati leptomeningei nè parenchima. Solo in qualche punto modica proliferazione leptomeningea di tipo connettivale; lesioni parenchimali diffuse nelle cellule corticali molto lievi.

Meningi della base del cranio. Nelle zone dove passano i nervi cranici si nota la presenza di elementi essudativi e di cellule di tipo tumorale abbondanti, che infiltrano in strati leptomeningei ispessiti rimasti aderenti alla dura e la dura stessa per circa due terzi del suo spessore (v. fig. 23). Qualche tronco nervoso mostra la presenza di poche cellule di tipo linfocitario e tumorale in seno al parenchima radicolare.

Meningi della volta. Si nota qualche piccola isoletta di infiltrato essudativo e di aspetto tumorale a livello delle meningi che coprono la parte più bassa della suerficie laterale degli emisferi poco al disotto del seno. Intorno ai seni sagittali non si scorgono traccie di infiltrato: si nota non di rado qualche granulo di emosiderina fra i fasci connettivali, più raramente in macrofagi, intorno a vasi sanguigni con lieve proliferazione delle tuniche esterne.

(Continua).

Roma, 1941 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier. C. FRUGONI, dir. — A. POZZI, resp.

Volume XLVIII Roma, 1° Luglio 1941 - XIX Num. 7

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. CESARE FRUGONI
Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto di Patologia Speciale Medica e Metodologia Clinica
della R. Università di Bologna
Direttore: Prof. F. Schiassi

Avvelenamento da funghi (Sindrome falloidea) con esito in guarigione

(Considerazioni cliniche e patogenetiche).

Dott. Vincenzo Busacchi

L'avvelenamento da funghi, conosciuto fino dalla più remota antichità, miete anche oggi numerose vittime. I dati statistici a questo riguardo sono molto incerti. I colpiti sono sopratutto persone della campagna che hanno fatto uso di funghi mangerecci e velenosi assieme e che in parte vengono curati a domicilio.

L'argomento presenta un cospicuo interesse sia sotto l'aspetto pratico sia sotto quello puramente scientifico. In Italia sono numerosi gli AA. che si sono occupati di questo argomento. Ricordo fra essi Vittadini, Venturi, Viviani, Lanzi, Briganti, Bresadola, Traverso, Mattirolo, Mascherpa, Del Monte, Fratini, Salvolini, Coronedi, Niccolini, Benassi, Moretti, Crisafulli, Spagnolio, Aiazzi, Mancini, Donatelli.

In molte pubblicazioni consultate, e questo non soltanto in quelle straniere, ma anche in quelle italiane, mancano molti elementi utili alla comprensione della sintomatologia clinica in quanto anche per l'orientamento del lavoro (botanico, igienico, medico-legale ecc.) molte delle comuni ricerche complementari non sono state eseguite.

Riteniamo per questo degna di interesse l'esposizione di un avvelenamento collettivo da funghi (madre e quattro figliolette) in cui è sopravissuta soltanto la madre.

La mattina del 2 giugno 1939 in una frazione del Comune di Grizzana (Bologna) una contadina mangiò per colazione con le figliolette della polenta assieme a dei funghi in umido. Nel tardo pomeriggio dello stesso giorno e cioè dopo una decina di ore tutti accusarono senso di molestia all'addome. Nella notte comparvero forti dolori addominali, insorse vomito, le condizioni generali si aggravarono, l'alvo divenne diarroico. Dopo una remissione discreta, ma transitoria, verificatasi alla mattina, in tutti la sintomatologia tornò ad aggravarsi. Una delle bimbe decedette.

Il 4 giugno al pomeriggio i superstiti furono trasportati a Bologna ed accolti all'Astanteria dell'Ospedale di S. Orsola dove nella notte una delle bimbe (D. Albertina di 13 anni) decedette. Dal Prof. Ballotta, dell'Istituto di Medicina Legale fu eseguita una sommaria autopsia limitata all'addome. Fu osservata congestione dei visceri; il fegato era modicamente aumentato di volume, flaccido, di colorito giallastro, come di burro. I reni, di grandezza pressochè normale, molli al taglio, erano pallidi, con capsula facilmente svolgibile. Furono prelevati dei pezzetti di fegato e di rene che, fissati e in seguito colorati con emateina e Sudan III permisero di rilevare che le cellule epatiche erano massivamente in preda a degenerazione grassa. Nel rene la degenerazione grassa riguardava i tubuli; i glomeruli erano indenni. Su preparati che ci sono stati dati gentilmente dall'Istituto di Medicina Legale sono state eseguite le microfotografie che riproduciamo a parte. (Vedi fig. 1, 2, 3).

Le altre due bimbe, rispettivamente di 8 e di 12 anni furono trasferite in Clinica Pediatrica ove decedettero dopo circa 24 ore. Dalle cartelle cliniche di cui ci è stata gentilmente permessa la visione risulta che la prima (D. Rina), era entrata in Clinica in condizioni gravissime, con sopore, pupille midriatiche. Esisteva raro ammiccamento con scomparsa dei riflessi pupillare e congiuntivale. Ipotonia muscolare generale. Addome meteorico dolente. Fegato debordante due dita, molto duro. Pressione 150/90. Durante la degenza l'alvo si mantenne diarroico e la p. ebbe una volta vomito. Non disturbi a carico della minzione. Nell'altra, (D. Adriana) pure entrata in condizioni gravissime, furono riscontrate pupille midriatiche non reagenti alla luce ed alla accomodazione. Fissità dello sguardo. Sopore. Riflessi rotulei assenti. Vomito color posa di caffè. Non fu eseguito in questi casi l'esame anatomico.

La nostra osservazione si riferisce alla madre, sulla quale i funghi hanno esercitato una azione tossica intensa, ma non mortale. Ecco quanto abbiamo osservato:

M. A., di anni 38, contadina, entrata in Patologia Medica il giorno 13 giugno, uscita il giorno 8 luglio 1939.

Anamnesi famigliare: Il padre ha 62 anni e gode buona salute. La madre ne ha 60 e soffre di una affezione epatica non bene precisabile. Ha avuto 7 gravidanze a termine: di questa la penultima ha avuto esito in aborto al 3° mese. Dei figli 4 sono morti in tenera età. Nulla nei collaterali.

Anamnesi fisiologica: Nata a termine da parto regolare è stata allattata dalla madre. Sviluppo fisico e psichico regolare. Ha frequentto le scuole fino alla terza classe, in seguito ha sempre atteso ai lavori di casa. Pubertà a dodici anni con flussi regolari per quantità ed epoca di comparsa. A 24 anni ha sposato un uomo di 23 anni, sano. Ha avuto 6 figli. Buona mangiatrice e bevitrice; alvo stitico, minzione regolare.

Anamnesi patologica remota: Dei comuni esantemi dell'infanzia è stata affetta da morbillo. In seguito ha sempre goduto buona salute.

Anamnesi patologica recente: La mattina del 2 giugno 1939, la p. mangiò assieme a 4 figlioli polenta e funghi in umido. Stette bene, come i figli, fino al tardo pomeriggio, e cioè per una decina di ore. Accusò quindi senso di molestia all'addome. Nella notte dal 2 al 3 giugno fu colta da vomito e lievi dolori all'epigastrio ed all'addome e diarrea. Il medico chiamato, prescrisse dell'albume d'ovo sbattuto ed un clistere. I dolori, il vomito, la diarrea dopo modica remissione, in seguito si accentuarono, comparvero anuria e tachicardia. La p. non ebbe mai febbre. Perdurando lo stato grave il medico consigliò il ricovero in Ospedale. La p. giunse all'Astanteria dell'ospedale S. Orsola nelle prime ore del pomeriggio del 4 giugno, cioè dopo due giorni e mezzo dalla ingestione dei funghi. La degenza della p. all'Astanteria si è protratta per 9 giorni. All'ingresso aveva polso a 140, vomito, era in uno stato di sopore. Mai febbre. L'urina non veniva emessa spontaneamente; col cateterismo si estraevano pochi cc. di urine che poi aumentarono a circa

Dott. VINCENZO BUSACCHI: *Avvelenamento da funghi (sindrome falloidea) con esito in guarigione* (Considerazioni cliniche e patogenetiche).

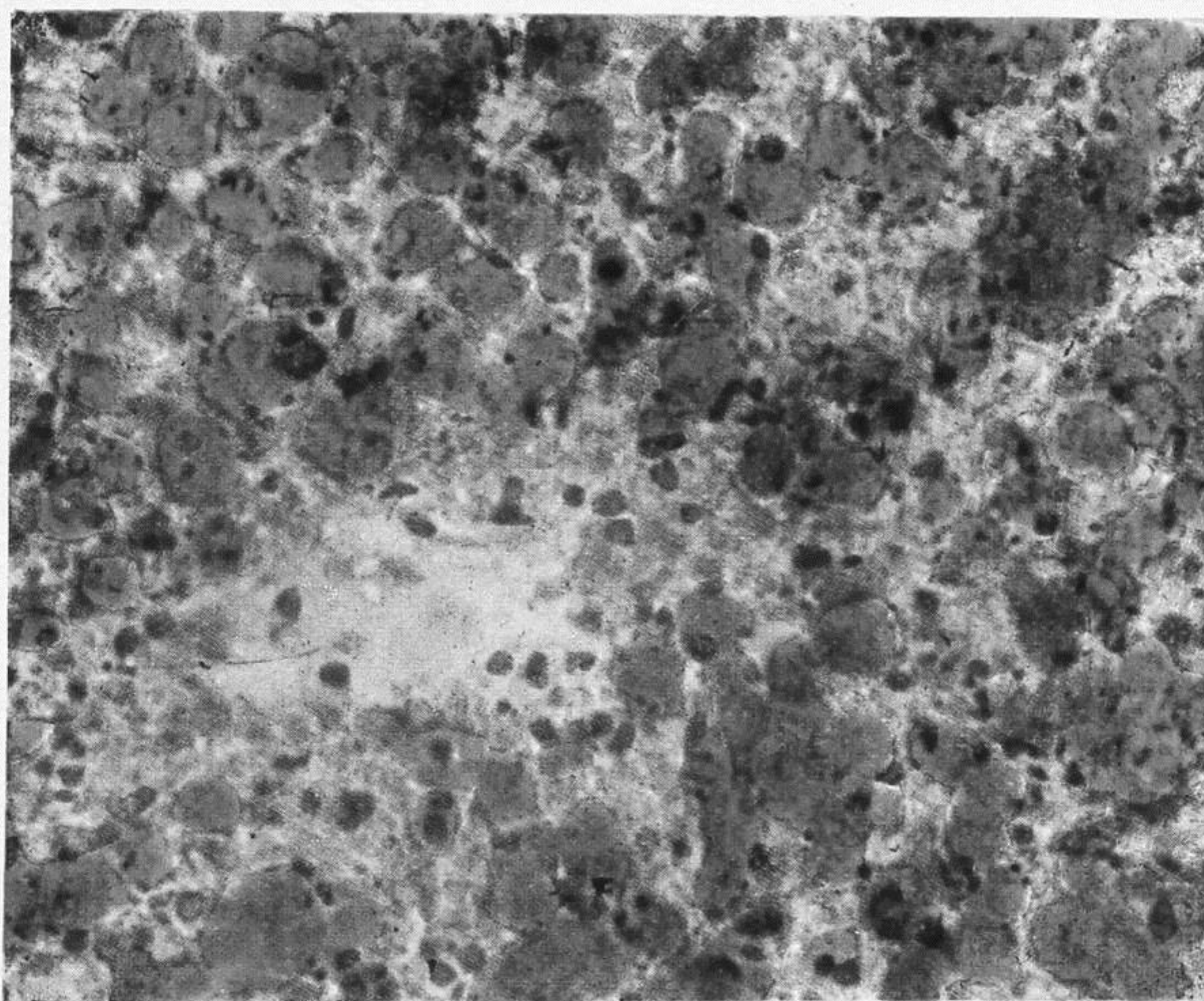



FIG. 1. — D. Albertina di anni 13. Fegato (Col. Emateina Sudan III) microfotografia.

300-600. Dopo sette giorni e cioè poco prima di passare in Patologia Medica la diuresi, per quanto scarsa, divenne spontanea. In un esame eseguito all'ingresso in Astanteria fu ri-

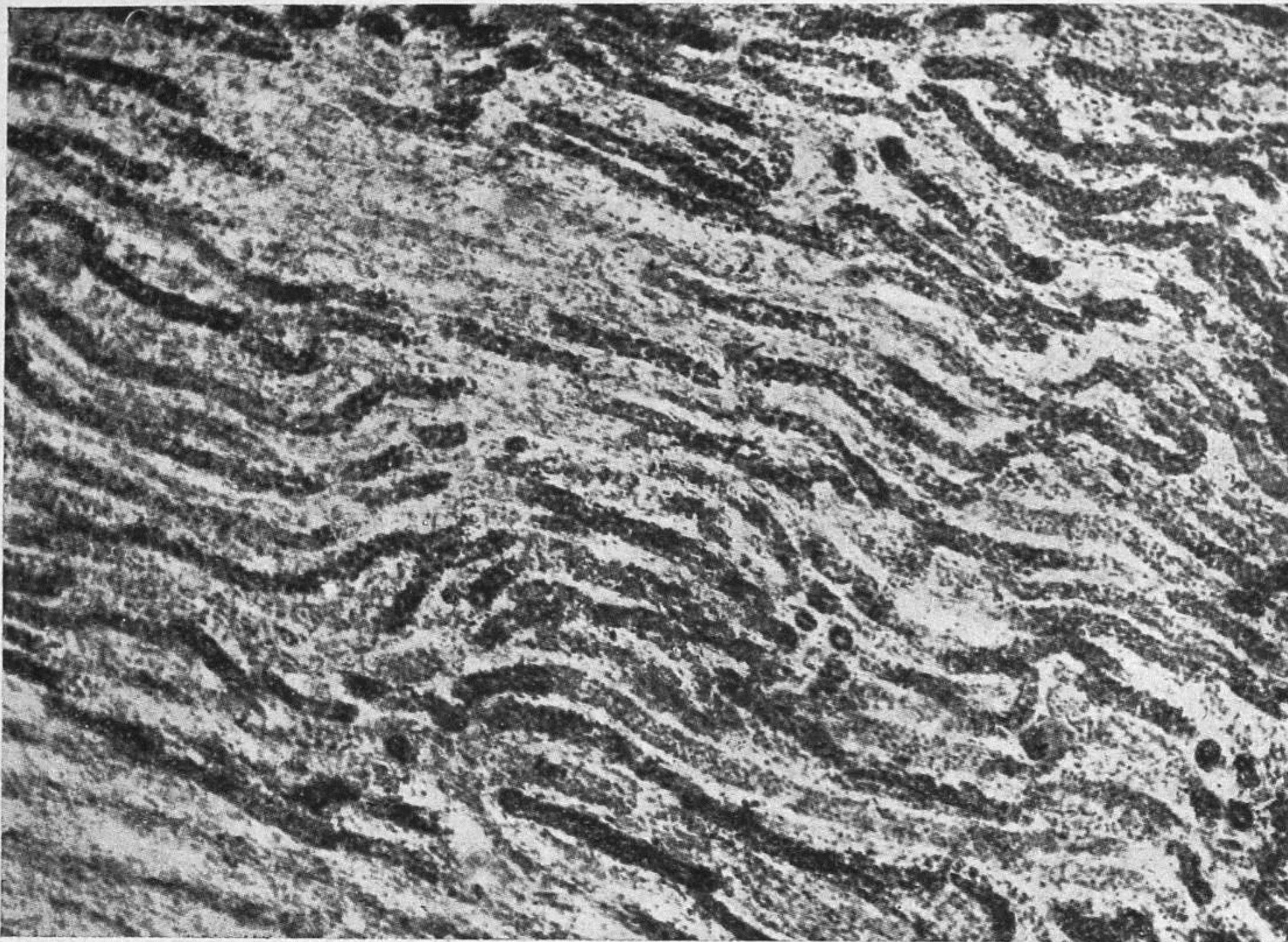



FIG. 2. — D. Albertina di anni 13. Rene (Col. Emateina Sudan III). Obb. 3; ocul. 3, Koriskta. È evidente la degenerazione dei tubuli. Le sostanze grasse, colorate in rosso, appaiono nerastre nella fotografia.

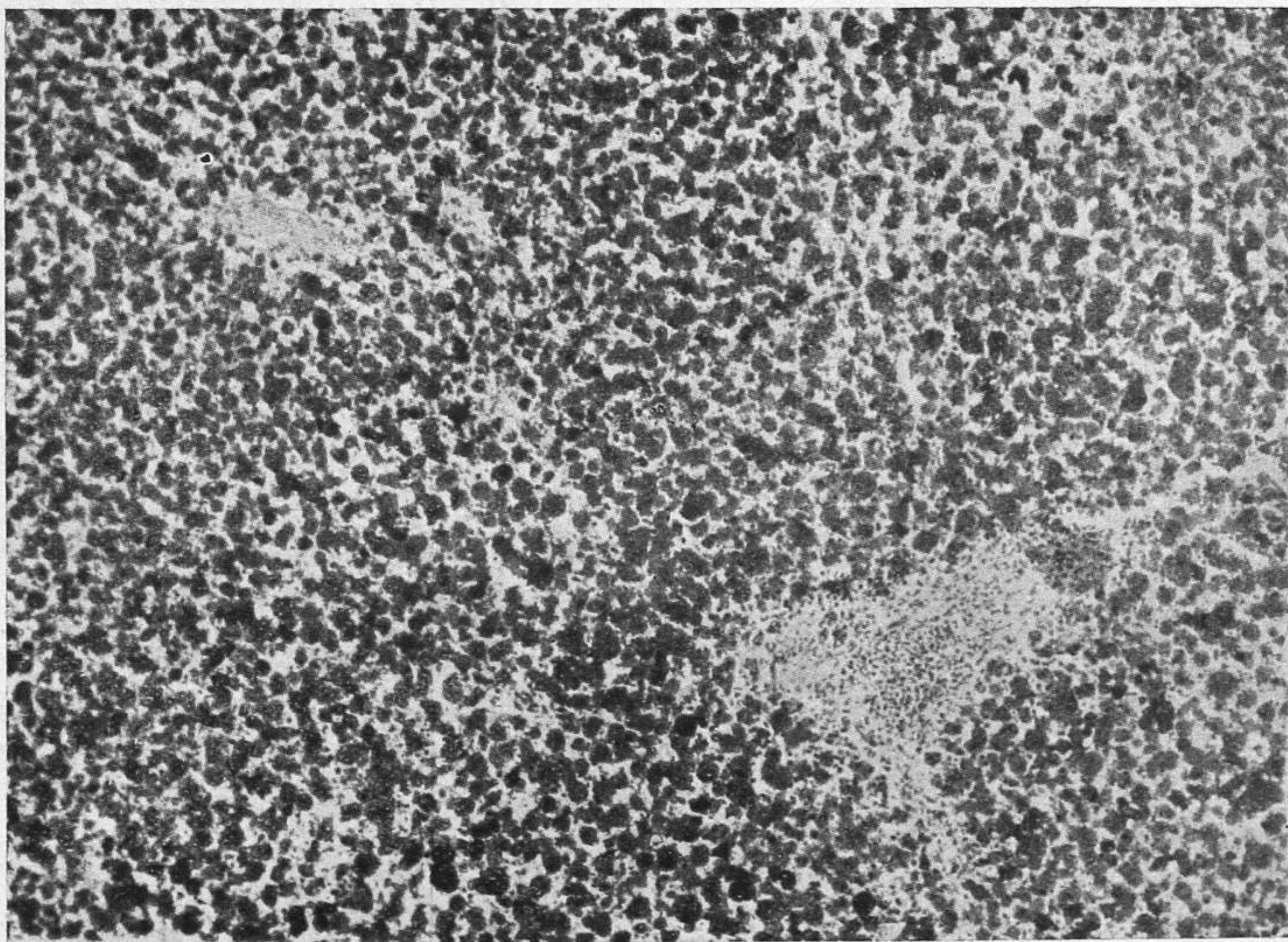



FIG. 3. — D. Albertina di anni 13. Fegato. (Col. Emateina, Sudan III). Obb. 3; ocul. 3, Koriskta.

scontrato un P. S. di 1015, cloruri 9 ‰, urea 15,748 ‰, albumina 2 ½ ‰, urobilina +. Nel sedimento erano presenti rari globuli rossi. L'azotemia risultò del 2,558 ‰ e la glicemia del 1,26 ‰. In un secondo esame d'urina eseguito all'Astanteria prima del

trasferimento in Patologia Medica furono riscontrati: P. S. = 1010; con traccie evidenti di albumina, senza elementi patologici nel sedimento. In questo periodo di degenza furono praticate ipodermoclisi glucosate e clorurato-sodiche e somministrati atropina e analettici. Fu pure somministrato cervello di coniglio crudo secondo i concetti propugnati dal Limousin. Il vomito persistette fino al 9 giugno. In questo periodo cioè in settima giornata comparve subittero che poi si accentuò tanto che il colorito giallastro si fece manifesto anche alla cute, per quanto in grado lieve. Il 13 giugno la p. veniva trasferita in Patologia Medica.

Esame obbiettivo: Al momento dell'ingresso in Patologia la p. accusa cefalea, intensa astenia e dolori alle mammelle e all'epigastrio.

Donna di costituzione scheletrica regolare in condizioni di nutrizione e di sanguificazione buone. È presente un modico colorito itterico alla cute ed alle sclere. Pannicolo adiposo sottocutaneo piuttosto abbondante, uniformemente distribuito. Le mammelle e particolarmente la sinistra sono turgide e dolenti (la p. ha sospeso improvvisamente l'allattamento).

Nulla a carico dell'apparato linfoghiandolare superficiale.

Apparato circolatorio: Polso radiale: 80 reg. Pressione 140/80 con l'apparecchio Riva-Rocci. Per la turgidezza e la dolenzia della mammella di sinistra i dati relativi all'itto della punta ed all'aia di ottusità relativi non sono rilevabili. Nulla all'ascoltazione.

Apparato respiratorio: Non si riscontrano alterazioni.

Apparato digerente: Le gengive sono tumefatte e dolenti, dall'orlo gengivale fuoriesce saltuariamente sangue. La lingua è detersa, notevolmente arrossata, con colorito lampone, al centro, mentre i margini e la punta sono roseo-pallidi. Il faringe è alquanto ingrossato.

L'addome è piuttosto espanso, a pareti spesse, con cicatrice ombelicale introflessa, abbastanza trattabile. La palpazione superficiale e profonda, ma specialmente questa ultima, provocano un modico dolore all'epigastrio ed all'ipocondrio destro. Si palpa con difficoltà il fegato che deborda due dita dall'arcata costale. Il margine è duro e tagliente. Non si apprezza la milza.

Sistema nervoso: La p. accusa cefalea totale intensa. Comprende bene e risponde alle domande, ma poi subito chiude gli occhi, come se si assopisse. Pupille isocoriche normoreagenti. Nulla a carico dei nervi cranici. Riflessi tendinei provocabili, poco vivaci, simmetrici. Riflessi plantari: in flessione. Non si riscontrano alterazioni a carico della sensibilità.

Esami complementari: *Urine*: Nel periodo della degenza, dal 13 giugno al 7 luglio 1939 furono praticati quasi giornalmente esami d'urina come risulta dalla tabella ove, oltre alla diuresi giornaliera sono riportati i dati relativi al peso specifico, all'albuminuria, all'urea, ai cloruri, al sedimento. I fatti di maggiore rilievo sono costituiti dalla discreta poliuria maggiore peraltro nei primi giorni d'ingresso e dal peso specifico basso senza variazioni cospicue da un giorno all'altro. Oltre l'incostante reperto di traccie d'albumina, l'esame chimico non mise in evidenza altri reperti patologici. Solo una volta e cioè all'ingresso in Patologia furono trovati nel sedimento urinario rari globuli rossi.

Esame della funzione renale: È stata determinata due volte l'*urea clearence* con i seguenti risultati: Cm. 20.78 e funzione 27.71 % (26-6-1939); cm. 22 e funzione = 29.26 % (3-7-1939).

Azotemia: È stata ripetutamente determinata come risulta dalla tabella. Da gr. 5.21‰ (13-VI) è salita a gr. 5.64 ‰ (15-VI) per poi scendere gradualmente a gr. 0.45 ‰ (1-VII).

Reazione xantoproteica: Da 110, valore massimo riscontrato all'ingresso è scesa alla dimissione a 37.

Cloruremia: In due determinazioni eseguite l'una al terzo giorno di degenza, l'altra al nono sono stati trovati rispettivamente valori di mg. 0.429 % e mg. 0.462 % (Mét. Ruznyak).

Glicemia: gr. 1.39 % (Met. Hagedorn-Jensen).

Colesterina: gr. 1.50 %; esteri col. gr. 0.85 %; col. libera g. 0.65 %. Rapp.: 0.56.

Reazione di Takata: Eseguita negli ultimi giorni di degenza ha dato un risultato positivo debole, ritardato.

Conc. proteica al refrattometro: All'ingresso: 7.20. Alla dimissione: 8.

Protidemia (Met. Wu e Ling): All'ingresso: Proteine totali g. 6.70 %; albumine g. 4, globuline g. 2.70 con Rapp. A/G = 1.48. Alla dimissione: proteine totali g. 7.11 %; albumine g. 4.39; globuline g. 2.72 con Rapp. A/G = 1.60.

Bilirubinemia: All'ingresso la diretta era pronta debole, l'indiretta di mg. 0.60 %; U. B. > 1. Alla dimissione la diretta era ritardata debole, l'indiretta di mg. 0.25 %; U. B. < 1.

Ricambio emoglobinico (Met. Terwen): È stato determinato per tre giorni di seguito due volte.

1ª Determinazione (media dei giorni 16, 17, 18 giugno). Feci: U. B. = 1440; bilina mg. % = 576; mg. nelle 24 h. = 1252. Bilina urinaria: indosabile.

2ª Determinazione (media dei giorni 5, 6, 7 luglio). Feci: U. B. = 90; bilina mg. % = 32; mg. nelle 24 h. = 82. Urine: U. B. = 0.10; bilina urinaria mg. % = 0.04; mg. nelle 24 h. = 1.10.

Data 1939-VI	URINE						SANGUE			
	Diuresi giornal.	P. S.	Albumina	Urea ‰ gr.	Cloruri ‰	Sedimento	Azotemia ‰ gr.	Xantoprot.	Cloruremia % mg.	Glicemia % gr.
13	1506	1006	tr.	6	4,5	rari gl. rossi	5,21	110		
14	2000	—	—	—	—					
15	3625	1004	tr.	6,3	10,5		5,64		0,429	
16	4375	1004	ass.	7	4,5					
17	4475	1005	tr.	10,4	4					
18	3500	1006	tr.	10,4	4,5					
19	3350	1007	ass.	13	4		4,23	95		1,39
20	2625	1008	tr.	14,3	4					
21	3075	1009	ass.	11,7	4					
22	3125	1010	tr.	14,3	7,5		2,08		0,462	
23	2375	1004	tr.	13	4,5					
24	2400	—	—	—	—					
25	2625	1006	ass.	7,8	5		0,84			
26	2250	1006	ass.	9,1	4,5					
27	3250	—	—	—	—					
28	2750	—	—	—	—					
29	2650	1002	tr.	6,5	—		0,58			
30	3375	—	—	—	—					
VII-I	2200	—	—	—	—					
2	1625	1003	tr.	6	5,5		0,45	37		
3	750	—	—	—	—					
4	2875	—	—	—	—					
5	2875	—	—	—	—					
6	1875	1004	ass.	7	4,5					
7	2250	—	—	—	—					
1940 IV-10	Campione	1014	ass.	13	11		0,52	34		

Esame di sangue morfologico e quantitativo: Col. vitale: Reticolociti 0,5 %. Piastrine in numero app. normale. Globuli rossi: 4.490.000; H. b. = 52; Val. glob. = 0.59. Globuli bianchi 13.800 di cui linfociti 13 %, monociti 3 %, neutrofili 76.5 %, eosinofili 7.5 %.

Esame del fundus oculi: negativo.

Riassunto dei diarii: Durante la degenza è stata praticata una terapia di reclorurazione, sono state fatte ipodermoclisi glucosate, una terapia insulinica e di acetato di deossicorticosterone. Le condizioni della p. sono andate progressivamente migliorando, l'ittero è diminuito fino a scomparire, l'azotemia si è normalizzata mentre contemporaneamente si instaurava una poliuria che al momento della dimissione della p. persisteva ancora per quanto di grado minore che all'ingresso e che, secondo quanto ci è stato poi riferito dalla p., è scomparsa dopo circa 15 giorni dalla dimissione avvenuta per desiderio della malata.

La p. è stata rivista dopo 10 mesi il 10 aprile del 1940: pressione 105/75. Urine: P. S. 1014 con urea 13 ‰ e cloruri 11 ‰ senza elementi patologici. Azotemia 0,52 ‰. Reazione xantoproteica 34. Secondo quanto ci è stato riferito attualmente la p. è incinta e sta bene.

Come risulta da quanto abbiamo esposto succintamente, in una donna di 38 anni in seguito ad avvelenamento da funghi si instaura una sindrome caratterizzata da dolori addominali, vomito, diarrea, anuria, tachicardia. Compare in seguito modico ittero. All'undicesimo giorno dall'avvelenamento, quando la diuresi era già salita a 1500 cc. Furono constatate una azotemia altissima (gr. 5.21 ‰) ed una reazione xantoproteica di 110. Da questo momento si inizia una poliuria che al giorno 15° dell'avvelenamento raggiunge i 4475 cc. La poliuria continua nei giorni successivi mentre l'azotemia si abbassa fino a normalizzarsi nel corso di altri 15 giorni. La p. viene dimessa dopo 25 giorni di degenza in Patologia, 36 dall'avvelenamento. È da rilevare, come risulta dalla tabella, che la poliuria nel periodo di degenza è stata una poliuria ipostenurica. La p. è poi stata rivista in occasione di un suo passaggio a Bologna. L'urina aveva nel campione esaminato un P S. di 1014, indubbiamente ancora basso ed indizio di una persistente insufficienza renale. Si deve però ritenere che il ripristino funzionale sia stato buono poichè, come ci è stato fatto sapere, la p. ha potuto sopportare il peso di una gravidanza.

Per lo studio di questo quadro morboso dobbiamo considerare i seguenti quesiti:

1) Quale è il fungo che ha determinato l'avvelenamento od almeno a quale tipo di avvelenamento da funghi può essere ascritta la sindrome presentata dalla nostra p. e dalle sue figliolette?

2) Come può essere interpretato patogeneticamente il quadro clinico?

Non sono venuti in nostro possesso elementi tali da permettere la diretta identificazione dei funghi. Infatti i p. sono giunti in ospedale in terza giornata quando oramai con il vomito avevano di già eliminato i residui macroscopici dei funghi ingeriti che d'altra parte, essendo stati cotti sarebbero stati di difficile riconoscimento. A questo scopo avrebbero potuto servire le feci, ma anche in questo caso l'esame avrebbe dovuto essere fatto dopo tre giorni in cui i p. avevano avuto l'alvo diarroico. A prescindere poi dalla competenza micologica è estremamente difficile, come fa notare il Cavara, giungere dall'esame delle spore, dei basidii e dei frammenti di pseudo parenchimi alla determinazione della specie del fungo.

La sintomatologia clinica potrebbe essere dovuta non ad una sola varietà di funghi velenosi ma a parecchie varietà. Inoltre gli effetti dell'avvelenamento variano sensibilmente in rapporto alla quantità ingerita, alla età ed

alla predisposizione del soggetto, al tempo intercorso fra l'avvelenamento e l'applicazione dei mezzi terapeutici.

La diagnosi indiretta si è dimostrata proficua. Infatti le conoscenze odierne sulla particolare azione dei singoli gruppi di funghi velenosi hanno permesso di costruire, sia in base alle osservazioni cliniche, sia in base alla natura ed al modo di azione dei principii attivi, sia in base al reperto anatomico alcune sindromi le quali, pure tenendo conto della variabilità individuale e della diversa quantità di tossico che può agire nei singoli casi, sono caratteristiche di alcuni tipi di avvelenamento. Esse prendono il loro nome dal fungo o dai principii tossici in esso contenuti.

1. *Sindrome acre-resinoide o lividica o gastro-intestinale*. È dovuta all'*entholoma lividum*, alla *russula emetica*, al *lactarius torminosus*, al *boletus satanas* e ad alcune altre specie. Questi funghi contengono dei veleni che generalmente sono termostabili, di natura resinoide, non bene identificati, i quali per i loro principii irritanti esercitano una azione emetica e drastica che si esplica sullo stomaco e sull'intestino senza produrre o producendo in grado lieve dei fenomeni generali.

La sintomatologia di questo tipo di avvelenamento si manifesta da una a tre ore dopo l'ingestione I soggetti accusano sete, bruciore alla gola, tensione e dolori all'epigastrio, nausea, vomito, scariche diarroiche anche sanguinolente e talvolta manifestazioni a carico del sistema nervoso (cefalea gravativa, crampi muscolari, depressione) che peraltro si dileguano in breve tempo. In genere l'esito letale viene scongiurato, ma casi mortali sono stati descritti, come ricorda Mascherpa, da Frey, Maire, Sartory, Hunziger, Goldmann.

2. *Sindrome emolitica od elvellica*. È propria della *gyromitra esculenta, amanita rubescens, inocybe infelix, naucoria ferrea* che contengono allo stato fresco un veleno emolitico che può esplicare la sua azione qualora i funghi vengano consumati crudi oppure con una cottura sommaria od insufficiente. La sintomatologia si manifesta dopo 5-6 ore con disturbi gastroenterici (diarrea), ittero, emoglobinuria, midriasi.

3. *Sindrome muscarinica*. È prodotta dalla ingestione di *amanita muscaria, amanita pantherina, amanita aspera*. Il principio attivo che si trova in questi funghi e forse anche in piccole quantità nel *boletus luridus* (Boehm) è costituito dalla muscarina. Ma l'avvelenamento a cui danno luogo nell'uomo questi funghi non è del tutto simile all'avvelenamento da muscarina pura in quanto accanto a questo alcaloide si riscontrano basi tossiche quali la colina e la neurina che vengono a costituire un complesso chimicamente e farmacologicamente non bene definito sicchè da certi AA. si parla semplicemente di « tossina muscarinica » (Armsen, Lanyar). Il principio attivo è assai solubile in acqua sicchè in seguito a sminuzzamento e lavaggio ripetuto dei funghi in gran parte viene asportato.

Il quadro clinico di questo avvelenamento è assai complesso e caratteristico sopratutto per la sintomatologia a carico del sistema nervoso.

Il periodo di incubazione è assai breve, alle volte di un quarto d'ora soltanto, in genere di una-due ore, di rado di più, ma mai più di tre-quattro ore. Dopo questo periodo i p. sono colpiti da manifestazioni gastro-intestinali (do-

lori epigastrici, nausea, vomito, diarrea, meteorsmo) che peraltro possono esser di grado lieve od anche mancare mentre nel quadro clinico spiccano senso di cefalea gravativa, baradipnea e bradicardia, sonnolenza ed in seguito perdita della coscienza, abbondante sudorazione, scialorrea, miosi, collasso. Ma questa sintomatologia prevalentemente nervosa può anche essere caratterizzata, invece che da uno stato di depressione, da uno stato di eccitamento o di ebbrezza o di delirio (follia muscarinica) a cui fa seguito uno stato di depressione simile a quello descritto che può avere esito in guarigione se il tossico ingerito è stato in iscarsa quantità, ma che altrimenti può condurre a decesso che peraltro è rarissimo negli individui adulti non tarati.

L'esame anatomico in questi casi mette in evidenza alterazioni di poco rilievo (piccole emorragie ecc.) senza degenerazioni a carico degli organi parenchimali.

4. *Sindrome falloidea o fallinica o tossica.* Viene prodotta dalla *ingestione di amanita phalloides, amanita verna, amanita citrina, amanita virosa* che contengono dei principi citotossici bene studiati da Abel e Ford (amanitotossine) associati ad un principio emolitico (amanitaemolisina).

I principii citotossici non sono distrutti nè dall'essicamento nè dalla ebollizione, non sono decomposti nè precipitati dagli acidi e dagli alcali deboli e dall'acetato di piombo. Sono solubili in acqua. L'amanitoemolisina che è uno dei più potenti veleni emolitici (alla diluizione di 1:300.000 agisce ancora) è distrutta dal calore, dal succo gastrico e pancreatico, è instabile alla temperatura ambiente. Il vero principio quindi a cui deve essere attribuita la sindrome falloidea è dato dalla amanitotossina la cui azione è stata fra gli altri recentemente studiata da Crisafulli e Spagnolio.

Una delle principali caratteristiche di questo avvelenamento è quella di avere un periodo di incubazione variabile da 9 e 12 (in media 10) ore ed anche più, fino a giungere a 24-30. Questa particolarità rende conto, per l'inevitabile assorbimento dei principi tossici, della grande mortalità (da 40 a 60 % secondo le varie osservazioni). I sintomi d'altra parte, dopo la loro comparsa possono avere una illusoria attenuazione.

Generalmente l'inizio è caratterizzato dalla comparsa di un vago malessere, da dolori addominali e particolarmente epigastrici, da nausea, da vomito, da diarrea molto spesso di tipo colerico. Compare in seguito prostrazione profonda. La diarrea, il vomito, la sudorazione che diviene abbondante, conducono ad uno stato di essicosi che conferisce un particolare aspetto all'avvelenato. Generalmente il sensorio si mantiene integro e così pure le funzioni intellettuali. A documentare una compartecipazione cardiovascolare sono presenti tachicardia, aritmie di vario tipo, ma più frequentemente extrasistoliche, ipotensione. Compaiono quindi segni di compartecipazione epatica (fegato ingrandito, ittero, urobilinuria, feci alle volte scolorate), di diatesi emorragica (petecchie, epistassi), frequentemente ematemesi, melena, ematuria. Le alterazioni a carico del rene sono documentate nei singoli casi dalla anuria, oliguria, albuminuria. È frequente il reperto di cilindri. L'azotemia che in diversi casi in cui la ricerca è stata eseguita è stata riscontrata aumentata (Aubertin e Patey; Tenner ed altri), viene in genere attribuita alla disidratazione.

Possono pure essere presenti sintomi a carico del sistema nervoso (fugace eccitazione psichica, angoscia, agitazione, crampi muscolari, crisi convulsive, depressione), che peraltro non sono di osservazione frequente.

A seconda dei sintomi che predominano si possono distinguere alcune forme cliniche e cioè convulsiva, comatosa, adinamica, algida colerica.

Contributi importanti all'avvelenamento da *amanita phalloides* sono stati portati da Tenner, Bernhard-Kreis, Steidle, Moretti, Sézary e Alibert, Le Calvé per non ricordare che i più recenti.

L'avvelenamento da *amanita verna* è stato studiato da Coronedi e Niccolini con grande accuratezza su ampia casistica personale.

Le alterazioni determinate nei varii organi dall'avvelenamento con *amanita phalloides* sono state assai studiate sia sperimentalmente, sia necroscopicamente.

Nell'uomo si riscontra assenza di rigidità cadaverica o comparsa tardiva di questa, midriasi pupillare. *Macroscopicamente* i varii visceri si presentano iperemici; è frequente il reperto di emorragie nel pericardio e nel tubo gastro-enterico. Il fegato può presentarsi ingrandito, duro, con aspetto noce moscata o, più frequentemente assai pallido per la degenerazione grassa. *Istologicamente* i reperti di maggiore rilievo sono a carico del fegato e del rene. Nel fegato si riscontrano varie forme di degenerazione delle cellule ma la degenerazione grassa è predominante, alle volte massiva. Questi reperti sono anche stati riscontrati nell'avvelenamento da fosforo e quindi, sotto l'aspetto medico-legale, non sono patognomonici. Nel rene si riscontra degenerazione delle cellule dei tubuli. I glomeruli possono essere congesti e si può riscontrare degenerazione della capsula di Bowmann.

La diagnosi di avvelenamento da funghi nei nostri casi fu posta in base al dato anamnestico che i p. ne avevano ingerito. Vi era poi il problema diagnostico se la sintomatologia presentata inizialmente fosse dovuta ad ingestione o ad avvelenamento, ma è ovvio che non possiamo soffermarci su questo punto poichè i malati giunsero da noi quando era definitivamente accertato che si trattava di avvelenamento. Sorgeva quindi il problema della identificazione del tipo di avvelenamento e quindi del fungo a cui l'avvelenamento stesso doveva essere attribuito.

È manifesto, in base a quanto precedentemente abbiamo detto, che il quadro morboso della donna da noi esaminata non poteva essere quello di una sindrome acre-resinoide anche per il lungo periodo di incubazione e per la gravità dell'avvelenamento (4 morti) non era una sindrome muscarinica, mentre ha molti caratteri della sindrome falloidea. È infatti bene noto, che in questa sindrome il periodo di incubazione è lungo, che la mortalità è grandissima, che i disturbi gastro-intestinali si complicano con disturbi epatici, vascolari, nervosi. Altro dato importante è quello fornito dall'esame istologico del fegato e del rene di una delle bimbe decedute. Nel fegato la degenerazione grassa delle cellule è completa. Nel rene si riscontra la degenerazione dei tubuli con lieve iperemia del glomerulo. Questi dati confermano i reperti anatomici e sperimentali e si sovrappongono a quanto è stato riscontrato da Benassi in un avvelenamento da amanita (probabilmente verna).

La sindrome emolitica propria della *gyromitra esculenta*, della *amanita rubescens* e di alcune altre varietà di funghi ci sembra che non corrisponda ai fenomeni più salienti del quadro morboso da noi osservato. Invero in questo fu constatato un aumento dell'emolisi in base al ricambio emoglobinico, ma si trattava di un aumento di lieve entità che non si accompagnava ad iperbilirubinemia indiretta di grado notevole.

D'altra parte anche nell'*amanita phalloides* si trova un principio emolitico il quale di solito va distrutto con la cottura, ma che potrebbe anche parzialmente rimanere attivo se la cottura è insufficiente. Quindi i segni di iperemolisi se da un lato obbligano a prendere in considerazione anche i funghi emolitici, dall'altra contrastano con l'ipotesi che nel nostro caso si trattasse di avvelenamento da *amanita phalloides*. Comunque non era l'iperemolisi il fattore determinante la gravità del quadro morboso.

Resterebbe ora il problema della identificazione del tipo di amanita; ma dato che la sindrome tossica prodotta dai funghi che contengono amanitossina non presenta differenze ragguardevoli a seconda delle specie, non possono servire per questa identificazione che degli elementi stagionali od ambientali, che peraltro sono molto incerti. Ci limitiamo quindi ad ascrivere genericamente questo avvelenamento ad amanitotossina.

La sintomatologia clinica si può quindi imputare alla amanitatossina la quale, essendo elettivamente un tossico cellulare, ha certamente determinato delle alterazioni anatomiche che debbono essere prese in considerazione. Esse presumibilmente, per quanto per ragioni ovvie meno intense, debbono essere state dello stesso tipo, per ciò che riguarda il fegato ed il rene, di quelle riscontrate nella D. Albertina.

Esse vanno quindi ascritte a quel gruppo di alterazioni epatiche a cui, seguendo la terminologia del Müller per le lesioni renali è anche stato dato da Eppinger il nome di epatosi a specificare il carattere delle lesioni che, dal punto di vista anatomo-patologico sono caratterizzate dalla presenza di lesioni parenchimali degenerative e da quello clinico da compromissione della funzionalità epatica, mentre mancano quelle manifestazioni di tipo essudativo ed infiltrativo che sono proprie delle epatiti. Da un punto di vista generale tali lesioni cellulari sono polimorfe in quanto possono riprodurre le varie forme di degenerazione secondo la resistenza dell'organo ed il modo d'azione dell'agente tossico o tossinico. Resta però incerto e mal delimitabile il limite fra le epatiti vere e proprie e queste degenerazioni parenchimali sicchè una loro classificazione è molto difficile. Bisogna inoltre rilevare che queste alterazioni epatiche sono associate di solito a lesioni degenerative di molti altri organi e precisamente dei reni, colpiti nella loro parte epiteliale, dei surreni, della mucosa gastro-intestinale, del miocardio. Bisogna tenere però presente che la cellula epatica è forse quella che prima risponde e nel più breve tempo a qualsiasi stimolo tossico od infettivo. Tale localizzazione prevalente è un fenomeno noto e descritto da numerosi AA. in particolari circostanze (narcosi cloroformica, malattie infettive, avvelenamenti da fosforo, arsenico, apiolo, acido fenilchinolincarbonico, salvarsan, estratto etereo di felce maschio ecc.). I funghi del genere Helvella e specialmente quelli del genere amanita sono quelli che producono lesioni epatiche caratterizzate da una più o meno intensa, ma grave e costante generazione grassa ad inizio centrolobulare.

Per quanto riguarda l'alterazione renale essa dovrebbe essere raccolta, nella classificazione di Volhard e Fahr, in appendice alle nefropatie epiteliali degenerative e cioè nel gruppo delle cosidette nefrosi necrotizzanti; Micheli e Marcolongo preferiscono invece fare di queste un gruppo a parte che denominano nefropatie da avvelenamenti poichè le loro caratteristiche istopatologiche, patogenetiche, cliniche, ecc. sono molto varie.

Le cospicue alterazioni riscontrate nel fegato e nel rene del caso venuto a morte e la sintomatologia riscontrata nella sopravvissuta inducono a considerare possibili correlazioni fra fegato e rene. Esse furono già notate da Hanot che segnalò la frequente presenza di lesioni epatiche nella nefrite cronica. Queste correlazioni furono pure dimostrate sperimentalmente da Ebstein, Chirié, Bérnard, Loederich, Kretz, Beauvy.

Durante e dopo la guerra mondiale l'attenzione dei patologi e dei clinici è stata portata sulla spirochetosi ittero-emorragica, diffusasi talora in modo epidemico; in questa malattia si notano frequentemente sindromi morbose associate del fegato e del rene. Da allora si è sviluppato ed ha avuto larga diffusione il concetto delle *epatonefriti* che, dal punto di vista etiopatogenetico avrebbero una origine infettiva (spirochetosi ittero-emorragica, setticemie ecc.) o tossica (fosforo, cloroformio, funghi ecc.). Questo concetto è stato particolarmente sviluppato di recente, con l'appoggio di ricerche sperimentali e di osservazioni cliniche da Vague.

In realtà la denominazione di epatonefrite implica il concetto che in queste sindromi sia sempre presente un processo flogistico il che in realtà non è. Per questo, specialmente ad opera di AA. tedeschi (Nonnembruch ed altri) a questa denominazione è stata sostituita quella di sindrome epato-renale che per quanto più vaga è indubbiamente più esatta. Considerata in questo modo la sindrome epato-renale viene ad assumere un significato diverso da quello di epato nefrite e la sua frequenza acquista una notevole importanza.

Come abbiamo ricordato, la sindrome falloidea è stata da varii AA. (Vague, Nonnembruch ed altri) posta nel gruppo delle sindromi epato renali per quanto in realtà in questo avvelenamento la compromissione epato-renale non sia sempre predominante. Purtuttavia si può ritenere che essa possa verificarsi in particolari condizioni e dare segno di sè con manifestazioni cliniche evidenti di insufficienza funzionale. Ma non si può nemmeno escludere che l'agente patogeno determini delle lesioni distinte nel fegato e nel rene senza che si possa dimostrare un rapporto di interdipendenza. Per questo si fa ora strada il concetto, che in Italia è sostenuto dalla scuola di Cesa-Bianchi (Poli e Toffanelli) che la patologia epatica e quella renale non siano necessariamente associate ad onta delle correlazioni funzionali esistenti ed alle volte particolarmente evidenti.

Prendiamo ora in esame la sintomatologia clinica. Come abbiamo ricordato la sintomatologia predominante è consistita inizialmente in diarrea, vomito, anuria. Però mentre la diarrea, il vomito e l'ittero possono essere facilmente comprensibili, così non è per l'anuria.

La funzione renale ha indubbiamente subito delle alterazioni cospicue. All'anuria è subentrata oliguria ed in seguito poliuria con ipostenuria in quanto il P. S. ha variato da 1002 a 1010 aggirandosi in genere sui 1004. L'eliminazione dei cloruri e dell'urea era scarsa nella fase poliurica considerata percentualmente, ma sufficiente nel periodo della massima poliuria, se considerata globalmente. La scarica azotata ha coinciso con il miglioramento funzionale.

Bisogna pure rilevare il comportamento della pressione che mentre all'ingresso è stata riscontrata di 140/80, durante la degenza si è modificata (155/90 150/105-130/85) non dimostrando un rapporto stretto con le modificazioni

della funzione renale in quanto l'innalzamento della minima è stato riscontrato quando con l'instaurarsi della poliuria l'azotemia era già alquanto diminuita.

Nulla è stato riscontrato a carico del fondo dell'occhio.

Il reperto clinico ha messo in evidenza una iperazotemia (fino al 5.64‰ di urea ipobromitica) che si è instaurata nel periodo anurico, è aumentata nel periodo oligurico, è diminuita e si è normalizzata nel periodo poliurico.

Una iperazotemia è stata in qualche caso constatata nell'avvelenamento da funghi (Aubertin e Patey, Tenner ecc.) ma ad essa in genere è stata volta scarsa attenzione. La maggior parte degli AA. ritengono che essa sia in rapporto con l'intenso stato di disidratazione che insorge in seguito al vomito ed alla diarrea mentre altri fattori patogenetici o non sono ricordati o sono appena accennati. Ciò si può anche rilevare dalla recente monografia di Cugnini in cui numerosissimi dati, raccolti negli ultimi anni sono diligentemente esposti.

Per la sua interpretazione prendiamo anzitutto in considerazione la genesi epatica essendo accertato il fatto che la amanitotossina lede il fegato con particolare predilezione.

L'importanza del fegato nell'ureogenesi è nota; anzi, secondo Rondoni, l'ureogenesi è forse funzione prevalentemente epatica. Ma da questa nozione si potrebbe arguire che nelle lesioni epatiche si debba riscontrare ipoazotemia. In realtà accade il contrario e cioè l'ipoazotemia si osserva raramente (atrofia gialla acuta) mentre di solito nelle affezioni epatiche si ha iperazotemia, anche se di grado non molto elevato. D'altra parte poichè nelle affezioni epatiche si ha spesso oliguria, si può pensare che l'oliguria determini la iperazotemia. Ciò potrebbe essere suffragato dal fatto che nella nostra p. inizialmente si è avuta anuria e poi oliguria. Ma se in linea generale è difficile concepire una iperazotemia di genesi esclusivamente epatica, purtuttavia si può ritenere che un fattore epatico intervenga determinando l'aumento di certe frazioni dell'azoto residuo (corpi aromatici, polipeptidi ecc.). Ciò potrebbe essere confermato nel nostro caso dagli altissimi valori della reazione xantoproteica, che con il normalizzarsi della azotemia si sono normalizzati.

Altra ipotesi che può essere avanzata per spiegare l'iperazotemia è quella della aumentata disintegrazione proteica che determinerebbe un accumulo di scorie azotate in rapporto all'azione citotossica della amanitotossina. Ciò ha in suo favore il fatto che l'azotemia è aumentata pure essendo cessata l'anuria, fino a raggiungere il suo valore più elevato quando già si era instaurata la poliuria. (Vedi tabella).

Consideriamo ora nella patogenesi della iperazotemia il fattore renale.

È noto che nelle malattie renali ematogene bilaterali l'aumento del tasso azotemico è in rapporto con lesioni glomerulari (glomerulonefriti acute e croniche; sclerosi) mentre nel caso mortale (D. Albertina) del gruppo di avvelenati a cui apparteneva la nostra p., sottoposto a necroscopia i glomeruli erano indenni e lesi i tubuli. Dobbiamo quindi ritenere che a maggior ragione i glomeruli fossero poco lesi od indenni nel nostro sopravvissuto. In realtà si può pensare, per l'anuria e per l'oliguria dei primi giorni di malattia ad un difetto di eliminazione e quindi anche ad un fattore renale tenendo anche conto della albiminuria lieve e persistente.

Considerando quindi soltanto il primo periodo (anurico-oligurico) del decorso dobbiamo ammettere che nella patogenesi della iperazotemia concorrano varii fattori e che quindi debba essere considerata di tipo misto.

Prendiamo ora in considerazione il secondo periodo del decorso clinico. Si instaura una poliuria cospicua, peraltro più alta all'inizio che in una settimana determina una caduta dell'azotemia da 5.64 ‰ a 2.086 ‰ ed in altri dieci giorni a 0,456 ‰. È pure da rilevare ulteriormente, che l'azotemia ha raggiunto il suo valore più elevato quando già si era instaurata la poliuria. Dato importante, con le urine viene eliminata una quantità cospicua di urea.

Si sa che l'avvelenamento da amanitatossina, ed è stato visto nel caso venuto a morte, determina una degenerazione dei tubuli. La conoscenza di questa lesione permette di interpretare in altro modo l'iperazotemia?

L'intimo meccanismo della secrezione urinaria è ancora oggetto di discussione fra gli studiosi poichè i numerosi fatti accertati non possono essere alla base di una concezione fisiologica del tutto attendibile. Purtuttavia gli studiosi sono ancora divisi nell'appoggiare, gli uni, la classica dottrina di Ludwig che ammette un processo meccanico di filtrazione dell'acqua e delle sostanze disciolte dal glomerulo al tubulo e gli altri quella di Bowmann-Haidenhain che ammette che la secrezione dell'urina avvenga per attività del glomerulo per alcune sostanze (acqua, cloruro di sodio ecc.) del tubulo per altre (urea, creatinina, ecc.).

Come ricordano Micheli e Marcolongo, la teoria di Ludwig sembra sempre meno accettabile anche con l'ammissione che il passaggio dell'acqua attraverso il glomerulo venga determinato dalla differenza fra la pressione colloido-osmotica e quella meccanica del sangue.

Rebherg recentemente ha ripreso in esame la dottrina emessa da Cushny, che si ispira a quella di Ludwig, che cioè nel glomerulo avvenga la filtrazione di una grande quantità di liquido contenente disciolte tutte le sostanze plasmatiche, meno le albumine (ed alla stessa concentrazione del plasma) mentre nei tubuli avverrebbe l'ispessimento dell'urina mediante l'assorbimento attivo di molta acqua e di alcune sostanze (come ad es. il NaCl).

Gli studi di Rehberg, Bayliss ed altri hanno così permesso di modificare la teoria di Cushny in modo da rispondere in modo soddisfacente alle critiche. Secondo questi AA. dopo la filtrazione glomerulare (acqua, sale, prodotti del ricambio, meno le albumine) nei tubuli avverrebbe un riassorbimento attivo ed uno passivo: il primo interesserebbe l'acqua e tutte le sostanze con soglia e tutte le precedenti quando però la loro concentrazione superi il limite stabilito come soglia.

Il riassorbimento passivo costituisce un processo il quale più che riassorbimento, può essere definito come diffusione; è in rapporto alla varia diffusibilità delle singole sostanze. Pertanto secondo Rebherg le sostanze che hanno una forte capacità diffusoria come l'alcool, non vengono concentrate nel rene, mentre quelle non diffusibili (creatinina) subirebbero per questo meccanismo la massima concentrazione. L'urea assumerebbe un posto intermedio fra queste due sostanze, sicchè una certa quantità viene ricondotta per diffusione retrograda nel sangue circolante, mentre il rimanente è secreto con le urine.

Sulla base di queste nozioni, fra le azotemie imputabili ad un fattore renale Ferro-Luzzi, Romeo e pochi altri hanno sostenuto che accanto alle ipe-

razotemie glomerulari in cui si verifica una diminuzione del filtrato glomerulare, possono insorgere degli stati azotemici, di solito più benigni in seguito a lesione dei tubuli. In queste iperazotemie tubulari si avrebbe una maggiore diffusione retrograda dell'urea.

Questa concezione patogenetica che peraltro necessita ancora di larghe conferme contrasta con il concetto classico che la iperazotemia è dovuta in genere a lesioni glomerulari; essa però deve essere tenuta presente poichè nell'avvelenamento dei funghi da noi studiato le lesioni sono tubulari. Ma non crediamo che possa essere applicata (a prescindere dal fatto che non è stata eseguita la determinazione del filtrato glomerulare con le modificazioni proposte da Ferro-Luzzi) in quanto il quadro clinico si è iniziato con disidratazione (diarrea-vomito), anuria, oliguria, fattori già di per sè suscettibili di elevare l'azotemia. D'altra parte nelle iperazotemie tubulari non si riscontrano valori dello stesso ordine del nostro, ma notevolmente inferiori.

Come si può interpretare la poliuria? Ci sembra ovvio considerarla come un fenomeno compensatorio alla insufficienza renale. Con l'aumento della diuresi viene supplito alla deficienza funzionale. Nella sua genesi si deve ricordare la grave alterazione dei tubuli che secondo le concezioni precedentemente esposte impedirebbe il riassorbimento dell'acqua. Ma l'esistenza di una poliuria ci sembra un altro elemento contro la possibilità di esistenza, nel nostro caso, di una iperazotemia di origine tubulare. Infatti ammettendo che l'alterazione tubulare determini una poliuria tubulo-paralitica e che al tempo stesso alteri la capacità di barriera dei tubuli verso l'urea che così rientrerebbe in circolo, non si potrebbe concepire per la prima fase anurica lo stesso concetto patogenetico.

Ci sembra quindi giusto considerare l'iperazotemia di tipo misto, da ritenzione e da eccesso di produzione. La lesione renale dovrebbe essere concepita come una nefrosi con alterazioni glomerulari di tipo funzionale; essa quindi verrebbe ad essere simile a quella riscontrata nel rene da sublimato.

Infatti nella nefropatia mercuriale anatomicamente prevalgono di gran lunga le lesioni tubulari mentre quelle glomerulari sono mancanti o di scarsa importanza. Comunque in molti casi, come negli avvelenamenti da funghi, si deve ammettere che esista una alterazione glomerulare, se non altro funzionale.

Clinicamente nelle forme gravi si riscontra anuria mentre nelle forme guaribili si possono avere anuria parziale, oliguria, poliuria.

L'anuria è l'espressione clinica più caratteristica del rene da sublimato; si riscontra nel 75 % circa dei casi. La patogenesi dell'anuria può essere varia (ostruzione dei tubuli(?); lesione dei glomeruli per alterazioni degenerative degli endoteli dei glomeruli stessi; paralisi globale della funzione renale di natura funzionale).

Comunque in gran parte dipendenti dalla anuria sono le alterazioni ematochimiche ed in particolare l'iperazotemia e l'abnorme aumento della reazione xantoproteica. Ma non debbono essere trascurati nel determinismo dell'aumento dell'azoto residuo anche le alterazioni dei tessuti come si verifica nella sindrome falloidea.

Le alterazioni renali della sindrome falloidea trovano poi una netta similitudine nel comportamento del rene da sublimato. Infatti nonostante le gravi

lesioni anatomiche necrotiche, nonostante le túrbe funzionali gravissime fino all'anuria, che può durare anche alcuni giorni, in un certo numero di avvelenati, che hanno avuto alterazioni urinarie gravissime, dopo l'anuria compare la poliuria che preannunzia spesso la guarigione mentre in altri casi la diuresi può essere diuresi acquosa non molare, cioè non contenente la quantità normale di molecole rappresentate dall'urea, dagli altri corpi azotati, dai sali minerali. Si tratta quindi di una poliuria ipostenurica espressione di insufficienza renale che se non si corregge condurrà il p. all'exitus.

Anche nel nostro caso abbiamo riscontrato ipocloremia. Essa è degna di rilievo perchè il suo riscontro nella sindrome falloidea ha suggerito il trattamento con la reclorurazione che è pure stato applicato da noi.

L'ipocloremia è indubbiamente in rapporto con la diarrea ed il vomito, ma può anche darsi che essa, come è stato riscontrato nelle nefropatie da sublimato (Straub) tragga la sua origine dal passaggio del cloruro di sodio dal sangue ai tessuti ed in parte ad altri liquidi organici. È infatti stata data la dimostrazione che in caso di disintegrazione dei tessuti si può avere in essi una fissazione del cloruro di sodio.

Fra le modificazioni emato-chimiche è pure da rilevare la modica iperglicemia senza glicosuria, reperto molto frequente. Infatti se Ore segnalò nell'avvelenamento da *amanita phalloides* iperglicemia, Strinbruck ha in seguito riscontrato ipoglicemia, reperto che nell'avvelenamento sperimentale è pure stato ottenuto da Crisafulli e da Spagnolio. Questa modica iperglicemia può essere considerata come espressione di una alterazione pancreatica, ma può anche documentare una compartecipazione epatica, sia pure lieve, qualora sia considerata in rapporto alla transitoria urobilinuria ed alla presenza di una bilirubinemia diretta pronta, per quanto debole.

Che la compartecipazione epatica sia stata lieve si può anche arguire dal fatto che non sono state riscontrate alterazioni delle frazioni proteiche e del loro rapporto e che la reazione di Takata ha dato un risultato positivo debole, ritardato.

Con quanto abbiamo esposto crediamo d'aver dato una risposta esauriente ai quesiti che avevamo enunciato all'inizio di questo lavoro per quanto riguarda il tipo di avvelenamento e l'interpretazione patogenetica del quadro clinico.

Lo studio di questo caso ci ha inoltre permesso di conoscere molti altri elementi poichè se la sintomatologia dell'avvelenamento da funghi (sindrome falloidea) è relativamente ben conosciuta, altrettanto non può dirsi per il quadro emato-chimico. Il caso offre inoltre l'occasione per richiamare l'attenzione sulla funzione renale nella sindrome falloidea in cui si verifica nefrosi con iperazotemia.

Riassunto

L'A. illustra un avvelenamento collettivo da funghi (madre e quattro figliolette), in cui è sopravvissuta soltanto la madre. In questa si instaura una sindrome caratterizzata da dolori addominali, vomito, diarrea, anuria, tachicardia. Compare in seguito modico ittero. All'undicesimo giorno dall'avvelenamento, quando la diuresi era già salita a 1500 cc., furono constatate

una azotemia altissima (gr. 5.21 ‰) ed una reazione xantoproteica di 110. Da questo momento si inizia una poliuria mentre l'azotemia si abbassa fino a normalizzarsi.

L'A., che anzitutto si è posto il problema del tipo di avvelenamento da funghi a cui può essere ascritta la sindrome, ritiene che essa sia sovrapponibile a quella prodotta dalla *amanita phalloides*. Discute quindi ed interpreta patogeneticamente il quadro clinico e richiama in particolare modo l'attenzione sulla funzione renale per l'esistenza di nefrosi con iperazotemia.

BIBLIOGRAFIA

1) Aubertin e Patey. Gazette des Hôpitaux, pag. 389, 1935.
2) Benassi G. Giornale di Clinica Medica, 1925.
3) Bernhard-Kreis. Schweiz. Med. Woch., 84, 1717, 1769, 1937.
4) Cavara F. *Funghi e tartufi*. Hoepli, Milano, 1934.
5) Coronedi. Rivista di Clinica Medica, 1929.
6) Coronedi e Niccolini. Rivista di Clinica Medica, pag. 739 e 792, 1926.
7) Crisafulli A. e Spagnolio C. M. Arch. De Vecchi, pag. 400, 413, 419, 436, 1940.
8) Cugnini I. *L'azotemia*. Cappelli, Bologna, 1936.
9) Donatelli L. Therapeutikon, 1940.
10) Ferro-Luzzi G. Minerva Medica, pag. 570, 1933-II.
11) Lanyar F. Wien. Klin. Woch., 52, 953-954, 1939.
12) Mascherpa P. *Tossicologia*. Utet, Torino, 1936. (Bibliografia).
13) Micheli F. e Marcolongo P. *Semeiologia e Diagnostica generale delle nefropatie in Medicina interna*. Minerva Medica, Torino, 1936.
14) Moretti. Riforma Medica, 53, 22, 26, 1937.
15) Ore. Ac. des Sciences, 1876, pag. 837.
16) Poli E. e Toffanelli G. La Clinica Medica Italiana, pag. 489, 1939.
17) Romeo G. Arch. di Pat. e Clin. Med., 1935.
18) Sezary e Alibert. Gazette des Hôpitaux, pag. 389, 1935.
19) Steidle. Deut. Med. Woch., 64, 283, 1938.
20) Strinbruck. Klin. Woch., pag. 1029, 1924.
21) Tenner H. Munch. Med. Woch., 84, 1767-1769, 1937.
22) Vague J. *Les Hépatonéphrites aigües*. Masson, Parigi. 1935.

II.

CLINICA DELLE MALATTIE NERVOSE E MENTALI DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: Prof. UGO CERLETTI

Su i tumori ed i granulomi diffusi delle meningi.
(Discussione di un raro reperto di difficile classificazione)

Dott. LUCIO BINI, assistente e libero docente.

(*Continuazione e fine v. numero 6*)

Riassumendo: la lesione istopatologica è rappresentata da un processo proliferativo connettivale con infiltrato di elementi essudativi (linfociti plasmatociti, rarissimi neutrofili) e di elementi di aspetto tumorale (magno-rotondo-cellulari), con tendenza emorragica. La lesione si estende per tutto lo spazio leptomeningeo del midollo e della base del cranio. Non ha estensione continua: quasi assente nel midollo cervicale, scarsissima nel tratto medio del midollo dorsale ed anteriormente al chiasma ottico, ha massimo sviluppo nell'ultimo tratto del sacco durale fino ai primi segmenti lombari e sotto il tronco encefalico. Il processo, più discretamente, invade alcune zone del tessuto epidurale (il tratto di unione con quello leptomeningeo essendo rappresentato nel foro di uscita dei nervi spinali), gli spazi avventiziali che circondano i vasi, in poche zone del bulbo del ponte e del mesencefalo (tratto di unione nello sbocco degli imbuti gliali nello spazio leptomeningeo) ed alcune radici di nervi spinali e cranici. Le lesioni del parenchima nervoso, di tipo degenerativo e reattivo gliale, molto accentuate solo nel midollo sacrale, lombare e dorsale basso, hanno aspetto di alterazione secondaria (origine vasale, da compressione, tossica).

* * *

Poichè, come vedremo, risulterà tutt'altro che agevole inquadrare in una diagnosi nosologica precisa il nostro caso, abbiamo dovuto consultare una vasta letteratura sulle lesioni che possono entrare in discussione nel raffronto

coi nostri reperti. Di questa letteratura crediamo opportuno riferire in breve sintesi critica per una maggior chiarezza del nostro ragionamento diagnostico.

Crediamo esistere pochi dubbi che le alterazioni nel nostro malato rappresentino un'affezione primitiva delle leptomeningi; lo dimostrano gli aspetti anatomo-isto-patologici descritti e il decorso della malattia. La presenza di alterazioni nel tessuto epidurale può far pensare ad un'origine extrarachidiana del processo. Ma questo concetto non può sostenersi, sia considerando l'assenza di lesioni anatomo-patologiche del canale osseo rachidiano dei tessuti circostanti, sia la costante minore intensità del processo morboso nel tessuto epidurale in confronto di quello della leptomeninge (vedi anche avanti a pag. 270-271). Se poi consideriamo che la invasione del nevrasse è di scarsissima intensità e diffusa in limitate zone dalle quali si può seguire nella sua continuità con la localizzazione meningea, dovremo logicamente concludere che il processo morboso non può esser nato dal parenchima nervoso. Deve aver avuto invece inizio in una zona dapprima limitata nello spazio meningeo (ultimo tratto del sacco durale) ed in seguito si è diffuso in alto invadendo secondariamente le guaine perivasali in alcuni tratti del parenchima e qualche radice nervosa. Possiamo perciò senz'altro escludere le forme che, iniziate principalmente nel parenchima, si sono solo in secondo tempo diffuse agli spazi meningei: Ciò del resto è confermato dallo stesso aspetto istologico dei nostri reperti. È noto che si tratta in questi casi per lo più di tumori di tipo gliale in senso generico, che però possono assumere apparente aspetto carcinomatoso o sarcomatoso. Esistono in pubblicazioni di vecchia data molte descrizioni di tumori primitivi del cervello e delle meningi, etichettati come carcinomi (Gedge Latham; Retziski, Coats, Natonek) o sarcomi (Lenz, Schlagenhaufer, Rindfleisch, Rach, Yacob, Wimmer e Hall) in cui una revisione oculata da parte di molti autori (Cushing, Kernohan e Adson, Fried, Nills Antoni) in base ai più esatti studi sui tumori del sistema nervoso, hanno permesso di riconoscere dei tipici tumori gliali, per lo più della classe del medulloblastoma di Chushing e Bailey.

In seguito sono stati descritti molti casi di tumori diffusi secondariamente alle meningi e provenienti dal tessuto nervoso: essi sono per lo più medulloblastomi e gliobastomi multiformi, più raramente oligodendrocitomi (Bini) o ependimomi (Pfeiffer): possono però anche provenire dai gangli spinali (Sommerfelt), dalle radici dei nervi (Harbitz), o dagli organi epiteliali annessi al sistema nervoso (ipofisi, tele corioidee): nessuno dei caratteri istologici e topografici di questi tipi tumorali può essere raffrontato con il nostro caso.

Circa i tumori sarcomatosi primitivi nel sistema nervoso con diffusione secondaria alle meningi dobbiamo distinguere quelli in cui fu trovato un tumore circoscritto nel parenchima da quelli in cui si ammette un'origine diffusa dai tessuti mesodermici intraparenchimatosi. Fra i primi sono stati descritti sicuramente molti casi che oggi si dovrebbero classificare fra i gliomi: Schuberth in 56 casi di sarcomatosi diffusa nella meninge, raccolti nella letteratura fino al 1926, ne indica 33 con tumori primitivi nel sistema nervoso. Egli non fa alcuna rassegna critica dei reperti, ma basta pensare che in ben 20 di essi esisteva il tumore primitivo nel cervelletto e che le

descrizioni istologiche sono per lo più di sarcomi a piccole cellule rotonde senza o con scarsa sostanza intracellulare, per poter identificare la maggior parte di essi fra i medulloblastomi. Sui veri sarcomi primitivi del parenchima, diffusi alle meningi, discuteremo in seguito, parlando dei tumori sarcomatosi primitivi delle meningi: vedremo del resto che in molti casi non è agevole poter stabilire se l'inizio dell'accrescimento tumorale sia avvenuto a livello del tessuto mesodermale in senso al parenchima o dalle meningi o da entrambe le sedi.

* * *

Passiamo ora a considerare i tumori a sviluppo esclusivo o prevalente nelle meningi. Si può facilmente escludere che nel nostro caso si tratti di un tumore metastatico, non solo per l'assenza di reperti clinici ed anatomopatologici di lesioni tumorali in altri organi, ma anche per i reperti istologici. Questi tumori sono per lo più carcinomi, che del resto sono raramente localizzati alle sole meningi (Hassin, Pisani, Alpers e Norris, Smith); più rari sono i sarcomi (Schubert, Haskimoto, Stursberg), ed i linfosarcomi (Wheattey, De Lisi). A proposito delle forme linfo-sarcomatose recentemente Browden, e Arnold de Veer descrivono 10 casi in cui fu posta la diagnosi di linfosarcoma a grandi o a piccole cellule in malati che presentavano clinicamente una sintomatologia di compressione midollare: tranne che in due casi fu dimostrata durante il periodo di osservazione una compartecipazione di linfoghiandole al processo morboso. Le diagnosi furono praticate con esame istologico di frammenti operatori: in tutti i casi l'invasione era limitata al tessuto epidurale; non vi fu però mai alcun controllo autopsico. L'autore afferma che quantunque in molti casi la lesione endorachidea apparisse primitiva è più logico pensare che l'invasione dello spazio epidurale sia avvenuta da propagazione di tessuto tumorale da linfoghiandole perivertebrali. Questa origine è da escludere per il nostro caso.

Fra i tumori primitivi diffusi nelle meningi sono stati descritti rarissimi casi di neoplasmi di tipo gliomatoso, senza dimostrabile origine dal sistema nervoso centrale (Fischer, Kernohan e Adson, Harbitz) per i caratteri istologici descritti in questi tipi di tumore, come pure in quelli provenienti dai residui della tasca di Ratke, si può escludere qualsiasi somiglianza con il nostro caso.

Rimangono da considerare i tumori originati direttamente dal tessuto meningeo con accrescimento diffusivo negli spazi della meninge e qualche volta con invasione secondaria del parenchima nervoso: per essi sarà bene soffermarsi in considerazione un poco più analitiche. A questo riguardo i concetti desumibili dalla letteratura non sono molto chiari. Nei trattati e nelle monografie anche recenti questo tipo di tumori meningei sono riuniti per lo più in un solo capitolo, distinguendo al massimo una forma a piccole cellule da una forma melanoblastica ed una varietà a disposizione perivasale (periteliomi). In realtà da un esame più accurato della letteratura la questione non appare così semplice. Dalle varie descrizioni e dalle figure riportate dagli AA., invero non sempre sufficienti per una esatta classificazione, possiamo differenziare per lo meno due categorie di questi tumori ben di-

stinte tra loro e cioè: 1) meningiomatosi diffusa; 2) sarcomatosi (in senso lato).

Sotto la denominazione di « *meningiomatosi diffusa* di tipo fibroblastico mixomatoso » si possono riunire i casi descritti recentemente da Bogaert e Martin, Harbitz, Arlt, Maffei, Borremans e Ley. Il reperto macroscopico di questo tipo di neoplasmi è rappresentato da un tessuto scarsamente o rigogliosamente sviluppato nelle maglie leptomeningee, di aspetto gelatinoso, grigio biancastro, talora con piccole e grandi cisti (Artl). La struttura microscopica è caratterizzata da un aspetto mixomatoso del tessuto, con scarso od accentuato polimorfismo di nuclei appartenenti ad elementi cellulari in sincizio, aspetto simile a quello descritto in una categoria di meningiomi circoscritti denominati « meningioma di tipo mesenchimale sarcomatoso da Bailey e Bucy; meningloblastoma lacunare da Oberling, Cornil e Mosinger; varietà fibroblastica di tipo maligno da Cushing ed Eisenhardt. Ed infatti questa meningiomatosi diffusa è stata anche trovata unita a meningiomi multipli ben circoscritti che presentano analoga struttura (Arlt, Harbitz). Nelle meningiomatosi diffuse rientra anche un caso descritto da Korbasch con la denominazione di « meningioma diffuso periteliomatoso » in cui fu trovato un tessuto gelatinoso che circondava l'ultimo tratto del midollo senza invaderlo. Istologicamente era costituito da zone di aspetto del meningotelioma diffuso vicino a zone con cellule di aspetto epiteliale poste a palizzata intorno ai vasi (disposizione periteliomatosi p. d.) È chiaro che per nessun aspetto il nostro reperto possa essere ravvicinato con questa categoria di tumori.

La classificazione si complica ancor più quando si considerino le varietà delle *sarcomatosi meningee*. I concetti che hanno spinto gli autori nelle distinzioni delle varie forme non sono sempre i medesimi: spesso molto vaghi, talora contraddittori. Se a ciò si aggiunge che molti casi non sono provvisti di sufficienti descrizioni e figurazioni se ne potrà concludere che non è molto agevole una rivista sintetica sull'argomento. Per rendere una idea di queste difficoltà riportiamo le denominazioni usate dai vari autori in proposito: « Sarcomatosi diffusa. Sarcoma (a piccole cellule, a cellule fusate, polimorfo cellulare). Linfosarcoma. Sarcoma endoteliale. Adenoma periteliale. Endotelioma diffuso. Periendotelioma. Peritelioma. Sarcoma periteliomatoso. Sarcoma avventiziale. Istiocitoma perivascolare. Miocitoma. Meningite sarcomatosa ». Prescindendo dalle denominazioni generiche similari possiamo distinguere per lo meno 3 termini di significato generale ben diverso: sarcoma, endotelioma, peritelioma. Con il termine di endotelioma è stata intenzione di significare dagli autori che lo hanno usato (Redlich, Richte, Schaede, Wimmer e Hall, Schübert) un tumore originato da cellule a struttura endoteliale situato negli spazi perivascolari, senza carattere predominante di neoformazioni vascolari. Gli endoteliomi hanno quindi in sostanza lo stesso significato ontogenetico ed istopatologico dei periteliomi. Ma appunto sull'esistenza e sui caratteri di questi è ancora aperta la discussione, essendo da alcuni AA. (Roussy e Aumeville, Schuberth, Korney) negati come categoria a parte dai sarcomi, da altri invece ammessi, però con delimitazione dei loro caratteri quanto mai diverse. Notizie più esatte sulla questione si trovano nei recenti lavori di Roussy e Aumeville, Barbacci, Manganotti, Hasimoto,

Korney, Pintus. Rimanendo esclusivamente nel campo dei tumori del nevrasse e dei suoi involucri ricorderemo che la denominazione di periteli fu creata da Eberth (1870) per indicare un tipo di cellule di aspetto epiteliale che circondano i vasi cerebrali e piali. In armonia con questi concetti le più antiche descrizioni di periteliomi si riferiscono a tumori di aspetto epiteliale (da cui anche il termine di adenoma periteliale) a disposizione perivascolare. Per Borrman (1899) tali tumori dovrebbero avere come caratteristica una disposizione radiata delle cellule intorno al vaso. Tale carattere non fu in seguito riconosciuto come necessario per questi tumori, tanto che Lewy (1921) distinse tre categorie di tumori degli spazi linfatici del cervello e cioè: adenoma periteliale (aspetto epiteliale perivascolare), periteliomi con ordinamento radiale perivascolare e forme miste. Dopo i lavori di Connor e Chusing (1927), Schaltebrandt e Bailey (1928) e Bailey (1929) venne esclusa la presenza di tali cellule epiteliali perivasali ed il termine di periteli fu riservato agli elementi cellulari che circondano i vasi intracerebrali e piali, nei primi costituiti dal prolungamento del tessuto leptomeningeo, che forma l'impalcatura degli spazi di Wirchow-Robin. Tali cellule, come quelle delle leptomeningi, secondo Bailey, sarebbero morfologicamente di aspetto connettivale ma embriologicamente di origine ectodermica. Circa i periteliomi Bailey insiste sul fatto che le cellule che li costituiscono, possono avere l'aspetto del tutto simile ad elementi connettivali; come caratteri distintivi indica solo il fatto che nascono intorno a vasi del parenchima cerebrale e che non danno origine a fibre collagene, ma solo a fibre argentofile. Si possono perciò distinguere dai tumori sarcomatosi, provenienti dalle meningi ed infiltrati negli spazi perivascolari endocerebrali, perchè non si trovano fra gli elementi cellulari fibre collagene od elastiche e sono delimitati dal parenchima nervoso solo dalla limitante gliale e non da strati connettivali.

Zimmermann (1923) identificò invece i periteli con elementi contrattili delle pareti capillari (miociti) ed Hasimoto (1927) in armonia con questi concetti lascia il termine di perітelioma (o miocitoma) a tumori provenienti da questi elementi e che dovrebbero avere, quindi, una fisionomia caratteristica nella loro struttura isto-patologica. È oramai però da tutti ammesso l'inesistenza di tali elementi contrattili intorno ai capillari.

Quantunque alcuni Autori stranieri già da molti anni abbiano usato il termine di reticuloendotelioma per indicare i tumori in questione (Schaltebrandt e Bailley) è specialmente merito di autori italiani (Volterra, Barbacci, Pintus) aver messo in evidenza in questa categoria di neoplasmi le caratteristiche inerenti ai tumori del reticolo endotelio (istiocitoma perivascolare), attribuendo al peritelio significato di cellule del reticolo in posizione perivasale ed in particolare a disposizione pericapillare al pericita. Questi tumori avrebbero perciò una fisionomia particolare nei caratteri istopatologici ed evolutivi che dovrebbero distinguerla dai sarcomi p. d. È noto, però, che, in linea generale, per tutti i tumori del reticolo queste caratteristiche (aspetto sinciziale, polimorfismo evolutivo anche verso cellule endoteliali e del sangue, capacità fagocitaria, rapporti intimi con le fibre precollagene, ecc.) sono fino ad oggi imprecise, diversamente valorizzate dai vari AA., spesso tutt'altro che patognomoniche (Fittipaldi). Rimanendo nel campo della localizzazione

al sistema nervoso ed ai suoi involucri ricordiamo che recentemente Pintus dallo studio di uno di tali tumori localizzati nel cervello indica come sufficienti alla sua classificazione nei tumori nel reticolo, i seguenti caratteri: rapporto molto stretto delle cellule con le fibre argentofile (aspetto a grappolo), pur essendo queste ultime di scarsa quantità; proprietà di evoluzione pluricellulare. L'autore aggiunge che col termine del peritelioma si devono denominare solo quegli istiocitomi a disposizione perivascolare e conclude che a distinguere i veri peritelioml dai così detti pseudo-periteliomi (comuni sarcomi a disposizione perivascolari) « forse basterebbe il rilievo in favore del vero peritelioma dello sviluppo del neoplasma lungo le pareti vasali e sopratutto pericapillari degli elementi neoplastici, della disposizione perivascolare presente anche in vasi isolati ». Viene dunque ad ammettere implicitamente che solo i caratteri topografici sono veramente patognomonici dei peritelioma. Ed infatti si trovano nella letteratura reperti con tipica disposizione simile a quella descritta dal Pintus quindi « veri periteliomi », in cui mancano però gli elementi caratteristici indicati da questo A. come necessari per catalogare il tumore fra quelli del reticolo-endotelio. Per citare solo i casi più recenti e meglio studiati ricorderemo quello di Környey (1934) in cui è descritto un solo tipo di cellule poligonali con scarso citoplasma chiaro, nucleo tondo o leggermente ovale, della grandezza variabile da quello di un nucleo di oligodendrolia a quello di macroglia. L'A. descrive una proliferazione del reticolo argentofilo ma senza intimi rapporti con le cellule tumorali. Analogo reperto ha trovato Fried (1926) il quale descrive un solo tipo di cellule cuboidali con nucleo di 4-5 μ di diametro e citoplasma scarso (1 μ circa). Struttura simile hanno anche alcuni tumori riconosciuti come veri sarcomi delle meningi con scarsa diffusione secondaria nelle guaine perivasali (casi di Bailey). Viceversa sono descritti tumori primitivi delle meningi con polimorfismo cellulare anche più accentuato di quello riferito da Pintus (Bailey, Balduzzi). A questo proposito Bailey nel suo trattato recente sui tumori del cervello afferma che quelli di tipo sarcomatoso che rimangono circoscritti intorno ai vasi, sono i più benigni ed hanno un solo tipo di cellule rotonde, mentre nella sarcomatosi diffusa nella leptomeninge è molto frequente con notevole polimorfismo cellulare. Schübert (1926) dall'esame di 56 casi della letteratura conclude che, pur non essendo chiara la distinzione fra i sarcomi ed endoteliomi, questi ultimi avrebbero come caratteristica, oltre alla disposizione perivasale, anche il fatto di essere costituiti di cellule a carattere uniforme di tipo endoteliomatoso.

Appare pertanto giustificata l'opinione di alcuni moderni AA. i quali classificano i periteliomi come una varietà dei sarcomi del cervello e delle meningi indicandoli con le denominazioni di « sarcoma avventiziale del cervello » (Fried, Kornyey) o « varietà periteliomatosa della sarcomatosi meningea » (Bailey). Perciò dobbiamo concludere che, nel nostro caso, non si può assolutamente usare la denominazione di peritelioma od « affini »: essa, al punto delle nostre conoscenze in proposito, si deve riservare a quei casi in cui è esclusiva o prevale di molto la proliferazione neoplastica intorno ai vasi del parenchima nervoso. Il solo caso della letteratura a disposizione periteliomatosa diffuso solo alle meningi, è stato già riferito avanti (pag. 260) fra le meningiomatosi diffuse.

Rimane ora da considerare la diagnosi di sarcomatosi delle meningi. Nel cercare il confronto fra i nostri reperti e quelli descritti nella letteratura crediamo opportuno dare a questo termine il valore più comprensivo attribuitogli da Bailey (considerando perciò anche i casi a sviluppo prevalente o esclusivo endocerebrale sia esso compatto o perivascolare), perchè date le incertezze già esposte nella classificazione, non ci possa sfuggire qualche reperto importante per i raffronti con il nostro.

È chiaro che si possa facilmente scartare un paragone con le forme di sarcomatosi circoscritta o diffusa melanoblastica (Kavashima, Bailey, Akellaitis, Farneall, Foot e Zech) per l'assoluta mancanza nel nostro caso di pigmento di tipo melanico extra od intracellulare.

Fra i sarcomi meningei senza melanina sono descritti alcuni rari casi localizzati solo alle meningi e circoscritti in ristrette zone. In questa categoria rientrano il caso di Benedek e Angyal, in cui fu trovato un tessuto di aspetto sarcomatoso polimorfo, alveolare, presumibilmente sviluppatosi su una cicatrice meningea post-traumatica; e quello di Balduzzi che descrive un sarcoma polimorfo magnocellulare localizzato nel solco calloso marginale. Prescidendo dalla mancanza di diffusione anche i caratteri istologici di questi tumori sono ben differenti dal nostro caso. Si tratta infatti di elementi tumorali con i caratteri di spiccato polimorfismo evolutivo ed anaplastico, con tendenza alla formazione di frequenti focolai di necrobiosi, caratteri comuni a molti sarcomi di altri organi.

Venendo a considerare le sarcomatosi diffuse delle meningi e del parenchima nervoso crediamo opportuno riferire le caratteristiche istopatologiche descritte da vari AA. che abbiamo consultato quasi tutti nei lavori originali, aggruppando fra loro quelle similari.

Vi è anzitutto una categoria di tumori denominati sarcomi a cellule fusate o fibro-sarcomi che si possono facilmente escludere per un raffronto con il nostro caso, perchè formati da cellule fusate (Yacob, Hoffman) o da elementi polimorfi fra i quali, per lo meno in alcuni punti, predominano quelli allungati (Bassoe e Schield, Shurid).

Vi è poi un'altra categoria di tumori, denominati da alcuni « sarcomi a piccole cellule rotonde » da altri « linfosarcomi » in cui tutti gli elementi sono molto simili a linfociti. Nella letteratura meno recente sono descritti molti tumori di questo tipo, alcuni dei quali specie quelli privi di sostanza intracellulare e con localizzazione primitiva nel cervelletto, furono successivamente identificati da vari AA. (Chusing, Fried) con i medullo-blastomi (vedi pag. 258-259). Fra i casi più recenti sono da ricordare quelli di Fried, il caso secondo di Schübert, quello di Schaltebrandt e Bailey, il caso secondo di Cassirer e Lewy. Altri tumori formati da un unico tipo di cellule, più grosse di aspetto epitelioide, spesso con disposizione radiale intorno ai vasi sono descritti da altri AA. (Lissauer, Borrmann). Tutti questi tipi di tumore non hanno alcuna somiglianza con i nostri reperti.

In tutti gli altri casi è descritto un polimorfismo più o meno spiccato degli elementi tumorali. Per alcuni di essi si può escludere la somiglianza con il nostro perchè, fra gli elementi cellulari di aspetto vario per forma e grandezza, non compaiono cellule molto grandi (Környey, Haeger, alcuni

casi di Bailey, Watzold, Schaltebrandt e Bailey, caso primo di Schubert, casi secondo e quarto di Hashimoto, Borremans e Ley, Schaede, Pintus): si tratta per lo più di elementi grossi « come un polinucleato », a nucleo chiaro della grandezza « di un nucleo di macroglia », accanto a elementi linfocitosimili, con varie forme di passaggio ed elementi di tipo fibroblastico: in qualche caso è descritta qualche rara cellula con più nuclei o scarsi elementi mostruosi.

Tumori formati in gran prevalenza da elementi più grossi che possono aver somiglianza con quelli dei nostri reperti abbiamo trovato nei casi di Cassirer e Lewy e di Bailey. Cassirer e Lewy descrivono un sarcoma che ritengono originato dalle cellule avventiziali, in cui gli elementi cellulari disposti nelle meningi e nel parenchima intorno ai vasi sono « grossi stipati di forma poligonale con citoplasma voluminoso, nucleo chiaro grosso tondo raramente allungato, accanto a rare cellule con più nuclei cellule giganti e scarsa proliferazione connettivale ». Bailey descrive in alcuni periteliomi la presenza di cellule grosse con citoplasma abbondante, grosso nucleo vescicolare. Egli parla di un unico tipo di cellule, ma dalle figure riportate appare evidente un polimorfismo per lo meno della grandezza cellulare.

Senza cercare di risolvere il non facile quesito di una più o meno accentuata somiglianza fra gli elementi descritti da questi AA. e le cellule grosse costituenti la prevalenza del tessuto del nostro caso, facciamo notare che in nessuna descrizione di tipi tumorali riportati è stata notata la presenza di linfociti, di plasmatociti e di leucociti; anzi molti autori descrivono specificamente l'assenza di elementi di tipo flogistico nei loro reperti.

* * *

Ma prima di escludere definitivamente l'identificazione del nostro caso con le descrizioni dei reperti di sarcomatosi diffusa dobbiamo prospettarci l'eventualità che gli elementi di tipo essudativo e granulomatoso, trovati nel nostro caso, siano conseguenza di una reazione flogistica delle meningi, per l'irritazione data da un infiltrato di cellule tumorali. A questo proposito ricordiamo che da alcuni AA. è stato usato il termine di « meningite tumorale » e che Schaede esprime l'opinione che si dovrebbe usare tale termine appunto per quei casi in cui, oltre il tessuto tumorale, esiste la presenza di cellule essudative, che indicano una reazione flogistica concomitante delle meningi. In realtà però la denominazione di meningite tumorale o sarcomatosa è stato usato da diversi AA. con altri criteri che non quelli enunciati, solo in linea teorica, da Schaede ed i reperti della letteratura non confermano l'opinione di questo ricercatore.

Il primo ad usare la denominazione di meningite tumorale fu Rindfleisch (1904) avendo osservato in due casi, da lui classificati come sarcomatosi diffusa delle meningi (ma che successivamente come si è visto vennero identificati da altri AA. come tumori gliali) una sintomatologia clinica, un reperto liquorale (liquido con coaguli; enorme aumento di albumina; ed in un caso cellule di tipo tumorale nel sedimento) ed un aspetto macroscopico del quadro anatomopatologico, che facevano indirizzare la diagnosi per una menin-

gite cronica. Analogamente alle forme già conosciute di peritonite e pleurite carcinomatosa, in cui la diffusione tumorale in queste sierose produceva un versamento essudativo, egli propose di chiamare le forme che credeva analoghe, localizzate alle meningi con il termine di « meningitis tumorosa ». Ma sia questo autore sia Stursberg (il quale approva il termine per l'aspetto dell'infiltrato tumorale che, invadendo tutti gli spazi leptomeningei e diffondendosi nel parenchima lungo i setti e le guaine perivasali, assume l'aspetto generale di un infiltrato flogistico) insistono sul fatto che la differenza con le lesioni essudative (meningiti croniche) è data dalla morfologia delle cellule dell'infiltrato che sono tutte di aspetto tumorale.

Successivamente autori francesi (Dufour, Sicard e Gy, Widal e Abram) sembrano circoscrivere questa denominazione a quei casi di tumori primitivi o metastatici del sistema nervoso, in cui si ha come reperto nel sedimento del Liquor la presenza di elementi di aspetto tumorale. Infine AA. più moderni hanno usato questa terminologia (Albecht, Korbsch, Freitag) solo per indicare come avevano proposto Yackob e Wimmer ed Hall, una infiltrazione tumorale diffusa nelle leptomeningi, a somiglianza di un infiltrato essudativo di meningite cronica. Westenhofer con la denominazione di « pachimeningitis carcinomatosa hemorragica interna produttiva » descrive un caso di carcinoma metastatico delle meningi con pachi e leptomeningite emorragica fibrinopurulenta, in cui fu coltivato un colibacillo, che egli riporta a infezione secondaria.

In conclusione tutti i lavori dei sopracitati autori, che hanno usato come titolo o nel contesto dei loro lavori il termine di meningite tumorale, non vi è nessun accenno alla presenza sia pure in linea secondaria di cellule di tipo essudativo fra gli infiltrati tumorali: alcuni la escludono specificamente. Solo Grümbau in una brevissima nota alla Società tedesca di Patologia riferendo di un reperto che denomina « sarcomatosi generalizzata della pia madre » afferma di aver trovato una minima parte di elementi di origine infiammatoria e la massima parte di « tipo endoteliomatoso ». Purtroppo questo caso che presenta similitudine con il nostro, anche dal punto di vista clinico (inizio con lesioni di tipo nevralgico e neuritico della cauda, poi sintomi di lesione dei nervi della base ed attacchi epilettiformi) manca di una descrizione sia pure sommaria dei caratteri istopatologici per cui non è possibile fare alcuna considerazione critica in proposito (1).

* * *

Si può a questo punto concludere che nessun reperto della letteratura classificato fra i tumori diffusi delle meningi presenta analogie con il nostro

---

(1) Del resto nei rarissimi casi in cui furono trovate, in tumori epiteliali metastatici od in sarcomi del parenchima nervoso (Hilpert), elementi essudativi (plasmacellule sole o con linfociti), questi sono molto scarsi e sopratutto presenti solo in alcuni tratti intorno ai zaffi tumorali, o addirittura solo nelle zone circostanti al neoplasma. Non si può perciò fare neanche un lontano paragone di somiglianza, con i nostri reperti, in cui il tessuto di aspetto tumorale è sempre intimamente commisto ad elementi di tipo essudativo.

caso, sufficienti a farlo rientrare in questo tipo di affezione. È necessario quindi cercare di inquadrarlo in altra maniera.

La presenta costante, in alcuni punti il vero predominio o addirittura l'esclusività di elementi di tipo essudativo, già prima di avere il conforto nei dati della letteratura, ci aveva spinto a prospettare l'ipotesi che non si trattasse nel nostro caso di un tumore bensì di un processo flogistico di tipo granulomatoso con aspetto pseudo-tumorale.

Come nei processi infiammatori di altri organi, così nelle meningi e nel parenchima nervoso sono stati distinti gli infiltrati in cui predominano gli elementi essudativi ematogeni (leucociti, linfociti, plasmatociti) dai granulomi in cui predominano gli elementi a struttura tissurale connettivo-istiocitaria (cellule epitelioidi, cellule di tipo emoistioblastico, cellule connettivali, microglia). Sono noti d'altra parte molti esempi di tessuti granulomatosi in cui gli elementi mesodermici assumono l'aspetto di cellule tumorali. Prima di discutere se da un punto di vista clinico ed istopatologico è possibile considerare il nostro caso sotto questo aspetto, crediamo opportuno riferire in breve, i reperti della letteratura che possono entrare in discussione, considerando il nostro caso come granuloma diffuso delle meningi.

I granulomi del sistema nervoso e delle meningi descritti nella lues, nel tifo (Hassim), nella malaria (Durch), nel reumatismo (Winckelman ed Eckel), nell'encefalite epidemica (Stern), nell'anemia perniciosa Schröder), nella lissa e nella varicella (Schaltebrandt e Bailey), nello scorbuto (Spielmeyer) non hanno alcuna somiglianza con il tessuto da noi osservato sia per la scarsa o nulla tendenza diffusiva nelle meningi, sia per le caratteristiche istopatologiche. Queste ultime sono diverse anche dalle rare descrizioni di pachimeningite e meningoencefalite primitiva tubercolare (Bewley, Gestermann, Rymond, e Alquier), pure in quei casi in cui il tessuto si mostrava atipico (Oppenheim, Gougerot).

In casi di malaria perniciosa Cerletti (1910) ha descritto nella pia aracnoide, sembra per la presenza negli spazi linfatici di ammassi di prodotti di disfacimento, particolarmente di origine ematogena, una intensa proliferazione delle cellule connettivali indifferenziate e dei fibroblasti, che formano fitti ammassi di grosse cellule libere, con grosso nucleo o con più nuclei vescicolosi, con protoplasma polimorfo a seconda delle possibilità spaziali. Queste grosse cellule formano talora — come ha chiaramente raffigurato il Cerletti — veri e proprii coltroni che conferiscono alla leptomeninge uno spessore che può essere anche 10 e più volte lo spessore della meninge normale. Nella « zona vascolare » (Cerletti) che è quella più vicina al tessuto nervoso, si riscontra un modico numero di cellule d'essudazione (linfoplasmatociti) nelle maglie connettivali.

In realtà queste grosse cellule, per i loro caratteri morfologici e la loro disposizione, mostrano una generica somiglianza con molti punti dei nostri reperti. Vogliamo richiamarvi l'attenzione non perchè nel nostro caso si possa sospettare una lesione di questo tipo (mancando tutti i caratteri patognomonici della malaria), ma per mostrare come la leptomeninge possa assumere aspetti patologici del tutto particolari, anche pseudotumorali, per stimoli, sicuramente non neoplastici.

È stata recentemente descritta da Lhermitte e Trelles, sotto la denominazione di « neurolinfomatosi periferica umana » una malattia in cui è stato trovato, come reperto anatomopatologico, nelle parti distali dei nervi periferici un infiltrato di grossi elementi mononucleati. Dagli AA. questa malattia viene identificata con la neurolinfomatosi dei gallinacei, malattia infettiva in cui si trovano prevalentemente nel sistema nervoso centrale e periferico infiltrati costituiti da plasmatociti e grosse cellule monocitarie che qualche volta assumono aspetto pseudo-epiteliomatoso (Lhermitte, Souquet e De Ayuraguerra).

Nella letteratura più recente sono riferiti casi clinici di lesioni spinale (Keim e Wakefield) e meningo-encefalitica (Koward), in cui è stato diagnosticato per criteri clinici e biologici (prova di Frei) una localizzazione nel sistema nervoso centrale e nei suoi annessi del linfogranuloma venereo. Come è noto questa malattia può avere un reperto istopatologico di tessuto granulomatoso in cui vicino a cellule linfocitarie e plasmatocitarie si trovano talora abbondanti elementi epitelioidi e di tipo Stenberg. Pur riconoscendo che nei granulomi della neurolinfomatosi umana e del linfogranuloma venereo vi possono essere delle caratteristiche che debbono entrare in discussione con i reperti del nostro caso, sono troppo scarsi i dati biologici ed i reperti anatomopatologici nel sistema nervoso umano per poter fare un apprezzamento in proposito.

Non altrettanto possiamo dire circa il granuloma maligno (malattia di Hodgkin) la cui localizzazione nel sistema nervoso e nelle meningi, tutt'altro che eccezionale, è oggi ben conosciuta clinicamente ed istologicamente. Di questa malattia ci dovremo perciò occupare più particolarmente.

Come è noto le lesioni più frequenti sono quelle del midollo spinale e nella maggioranza dei casi l'invasione granulomatosa è limitata allo spazio epidurale (pachimeningite granulomatosa esterna), in cui giunge o per lesioni delle vertebre o per propagazione attraverso i fori intervertebrali da linfoghiandole mediastiniche o addominali: più raro è lo sviluppo primitivo sello spazio epidurale (Paullian, Cain, Rachet, Horowitz, Simons, Walthard). Nell'interno della dura e nelle leptomeningi si possono trovare lievi segni di flogosi aspecifica (Askanazy, Valette, Ruiz, Shapiro), ma anche una vera infiltrazione di tessuto granulomatoso che si diffonde per un tratto più o meno esteso negli spazi meningei (Konowalow e Chondkarion, Walthard, Rizzi, Uehlinger) e può penetrare perfino nel parenchima, limitato, per lo meno in primo tempo, nelle guaine perivasali (Urechia e Goia, Hecker e Fiscker, Konowalov e Chondkarion, Favre, Dechaume e Croizart, Rizzi). Nè mancano i casi in cui risulta esclusiva la localizzazione nelle leptomeningi (Suckling, Ropers, Barker, Murchinson) o la localizzazione nell'interno del parenchima cerebrale (Hecker e Fischer, Chevalier, Bernard, Favre, Serebrjanik, Schöpe). Quest'ultima localizzazione è considerata quasi eccezionale per la scarsezza di elementi del reticolo nel parenchima nervoso (Marcolongo).

Si sono trovate anche localizzazioni multiple che fanno pensare come il granuloma possa impiantarsi metastaticamente in più punti delle meningi e del parenchima (Ropers, Suckling, Serebrjanik). A questo proposito è degno di nota per la somiglianza con il nostro il caso di Ropers in cui si ebbe

dapprima una compressione midollare che scambiata con un tumore fu operata ed in seguito manifestazioni di lesione dei nervi della base del cranio.

Vediamo ora se è possibile trovare conforto nei dati della letteratura per la diagnosi di linfogranuloma, anche nella struttura istopatologica e per la localizzazione unica nel sistema nervoso.

Sono noti molti casi in cui la localizzazione di un granuloma maligno al sistema nervoso o alle meningi risultò clinicamente unica, per lo meno in una prima fase del decorso, per l'assenza di tumefazioni ghiandolari palpabili e perfino del tumore di milza (Ginsburg, Serebrjanik): per cui ne derivano errori diagnostici con tumori primitivi del midollo che portarono anche ad inutili interventi operatori (Nonne, Nëuburgher, Walthard, Ginsburg, Simons, Gestermann, Ropers, Browden), nè mancano gli scambi con altre affezioni cerebrali (Suckling, Schöpe). Però non tutti gli AA. (vedi Urechia e Goia) sono d'accordo nell'ammettere con Nonne, Luce, Walthard, Ginsburg ed altri la possibilità di una localizzazione anatomopatologica primitiva al sistema nervoso ed ai suoi annessi e non si era mai parlato della possibilità di un granuloma maligno del sistema nervoso come unica manifestazione della malattia, prima dei reperti di Simons e di Schöpe. Simons (1918) osservò un malato che presentava una sindrome di compressione midollare e febbre di tipo ondulante. All'intervento chirurgico si tolse un tumore durale, che all'esame istologico fu identificato con un granuloma atipico (cellule linfoidi ed elementi molto grossi di tipo linfoblastico, spesso con più nuclei). Il malato morì in avanzato stato cachettico ed all'autopsia si trovò solamente una milza modicamente ingrandita. L'esame istologico di questo organo mostrò solo degenerazione ialina dei vasi e qualche cellula gigante ed eosinofili, ma non in quantità maggiore della norma.

Di maggior interesse per noi ci sembrano i reperti di Schöpe (1939): specie il secondo caso descritto da questo A. dal punto di vista istopatologico ha molti punti di contatti con il nostro. Si tratta del reperto di un tumore nel lobo parietale S. grosso come una prugna, a limiti piuttosto netti, che invadeva la cortex e la sostanza bianca, diffondendosi per breve tratto nelle meningi della superficie cerebrale. Accanto ad esso furono riscontrati infiltrati microscopici nella sostanza bianca e grigia e nei gangli della base dello stesso emisfero. Il tumore e gli infiltrati erano costituiti da grosse cellule tondeggianti o poligonali, con nucleo tondo od ovalare chiaro a fine reticolo e scarso citoplasma, viola nei preparati colorati col metodo di Nissl. Misti con questi elementi a struttura quasi uniforme si trovano cellule giganti con 3-4 nuclei, linfociti, plasmacellule, scarsi leucociti neutrofili (questi ultimi in prevalenza vicino ai vasi) e cellule di tipo fibroblastico. Stroma connettivale ed argentofilo per lo più proveniente dai vasi, proliferazione vasale, frequenti mitosi, qualche zona necrotica alla periferia. L'A. si pone il medesimo quesito da noi già espresso, se cioè si tratti di un tumore o di un granuloma e conclude per la seconda ipotesi per i caratteri delle cellule (prevalenza di elementi essudativi), per la maniera d'infiltrazione e per la neoformazione vasale. Schöpe, confortato dall'approvazione di un grande patologo come L. Pick, che aveva esaminato i suoi preparati, pone diagnosi di linfogranuloma del cervello e crede che l'origine sia dalle leptomeningi. Pur am-

mettendo la possibilità, che qualche tratto degli organi toracici ed addominali potesse presentare tessuto di tipo linfogranulomatoso, cosa che non fu sospettata all'esame macroscopico, l'A. prospetta come più probabile l'ipotesi che il granuloma sia primitivo dell'encefalo, appoggiandosi ai reperti di altri AA., i quali hanno descritto granulomi isolati di vari organi (pelle, tonsille, polmoni, stomaco), come manifestazione di localizzazione primaria od unica del virus. L'A. descrive anche un altro caso, di cui però fu praticata l'autopsia limitatamente all'encefalo, che classifica come granuloma maligno del sistema nervoso, probabilmente primitivo ed unico. In esso si ebbe un reperto di infiltrati a focolai diffusi nei due emisferi e nel tronco encefalico, costituiti da linfociti, scarsi leucociti neutrofili, plasmacellule ed elementi poligonali (epitelioidi) o più spesso fusati, disposti in lunghe file a sincizio. Questo reperto, da un punto di vista istopatologico, è meno simile del precedente al nostro.

In ogni modo è da notare che in entrambi il tessuto granulomatoso non ha i caratteri tipici del granuloma maligno. Ciò del resto, si può dire costituisca la regola, nelle localizzazioni nel sistema nervoso; anche in casi in cui il tessuto patologico in altri organi abbia struttura tipica. Marcolongo, in una rivista sintetica sull'argomento, nota genericamente che, non di rado, il tessuto linfogranulomatoso localizzato al sistema nervoso o ad i suoi annessi ha struttura atipica. In un grosso materiale bibliografico da noi consultato risulta che in quasi tutte le localizzazioni sottodurali ed in molte epidurali è presente l'atipia. Questa è caratterizzata più frequentemente dall'assenza dei leucociti eosinofili (Konowalow e Chondkarion, Walthard, Shapiro, During, Simons, Ginsburg, Askanazy, Urechia e Goia (caso II), Schaeffer e Horowtiz (caso II). Hecker e Fischer, Rizzi, Weber, Cain, Rachet, Serebrjanik, Simons, Schöpe). Sono anche descritte: l'assenza o l'estrema scarsezza dei neutrofili (Simons, Urechia e Goia, Hecker e Fischer, Serebrjanik, Schöpe); l'assenza di cellule di Stenberg o la loro notevole piccolezza (Askanazy, Urechia e Goia, Rizzi, During). Nè mancano gli AA. che paragonano specificatamente l'aspetto del tessuto granulomatoso a quello di un tessuto tumorale: During parla di aspetto linfosarcomatoso, Ginsburg di aspetto sarcoendoteliomatoso. Weber di Hodgkin-sarcoma. Fra le descrizioni di questi tessuti atipici ricordiamo quelle di altri AA., che oltre Schöpe hanno trovato particolare abbondanza di elementi cellulari di aspetto neoplastico, molto simili a quelli del nostro caso: During descrive cellule molto grosse, tondeggianti, alcune con più nuclei, Hecker e Fischer « cellule grosse di aspetto linfoblastico », Simons « grossissimi elementi di aspetto linfoblastico, talora con più nuclei », Serebrjanik « molte grosse cellule di passaggio fra linfoblasti e cellule di Stenberg (alcune figure riportate da quest'ultimo A. sono molto simile ad alcune delle nostre).

⁂

Si è visto in conclusione che non mancano nella letteratura i reperti che possono confortarci nel considerare il nostro caso sotto l'aspetto del granuloma maligno, sia pure atipico per la struttura istologica e per la localizza-

zione unica alle meningi. Ma questa possibilità viene ancora convalidata se si esaminano sotto questa luce le caratteristiche cliniche ed isto-patologiche del nostro caso.

Nei riguardi del profilo clinico della malattia sono da mettere in evidenza alcuni elementi che costringono a ravvicinarlo piuttosto ad un processo linfogranulomatoso, che ad un tumore diffuso delle meningi. Anzitutto è da considerare che la durata della malattia sarebbe straordinariamente lunga per un tumore, con caratteri spiccati di malignità, come sono i sarcomi diffusi delle meningi. Ed infatti dalla letteratura risulta che in questi ultimi processi il decorso è di 4-6 mesi, in genere. Anche per il linfogranuloma del sistema nervoso non sono molti i casi che sorpassano tale durata e raggiungono 1 anno e più (Luce), ma è da notare che la localizzazione al sistema nervoso è nella maggioranza dei casi un episodio terminale della malattia (Serebrjanik); il che non è per il nostro caso. È poi da tener conto che il profilo clinico della sarcomatosi meningea, specie con invasione notevole nelle meningi della base, è più di frequente simile a quello di una meningite subacuta di tipo T.B.C. (Bailey), mentre il nostro caso ha a lungo simulato il tumore circoscritto del rachide, tanto da spingere clinici esperti a consigliare l'intervento operatorio, evenienza non rara, come si è visto, nel linfogranuloma delle meningi. Inoltre la lesione spiccata dei nervi della base specie bulbari è molto più frequente nel granuloma (Luce, Chevalier, Bernard e Paraf, Bremòont, Cremieux e Poursines, Matthes, Ginsburg, Widal e Martini, Serebrjanik) che non nella sarcomatosi meningea, dove il processo morboso si localizza a preferenza nelle zone laterali e dorsale del cervelletto; zone che, come abbiamo visto, sono quasi indenni nel nostro caso. Sono infine da considerare il decorso febbrile, iniziato precocissimamente, e la spiccata cachessia del nostro malato; elementi tipici del quadro clinico della granulomatosi maligna. A questo proposito ricorderemo come da molti AA. è stata richiamata l'attenzione, per la diagnosi differenziale fra sarcomatosi meningea ed altre forme di meningite subacuta o cronica, sull'assenza quasi costante di elevazioni febbrili nella prima. D'altra parte Simons nel suo caso (vedi pag. 268) valorizza molto per la diagnosi di granuloma maligno sia la febbre di tipo ondulante, sia la cachessia.

Abbiamo già visto che non mancano reperti nella letteratura di localizzazioni al sistema nervoso di un sicuro granuloma di Hodking che presentano caratteri istopatologici simili a quelli dei nostri reperti. Ma, prescidendo da queste prove indirette, se noi consideriamo in linea generale le caratteristiche del tessuto da noi studiato, non troviamo alcuna difficoltà a ravvicinarlo al tessuto granulomatoso di tipo Hodking. La presenza di abbondanti elementi essudativi (plasmatociti e linfociti), la tendenza alla metaplasia connettivale, fino alla fibrosi, la tendenza emorragica, la presenza di masse di elementi in « degenerazione eosinofila », la diversità dei quadri istologici nei vari punti, per la varia predominanza di alcuni elementi, sono tutti caratteri che noi abbiamo descritto nei nostri reperti e che sono riconosciute frequenti, se non tipiche, del granuloma maligno. Le cellule da noi denominate di « aspetto tumorale », che per la loro predominanza in alcuni punti possono far pensare ad un neoplasma, non ci sembrano assolutamente suffi-

cienti per scartare l'ipotesi del granuloma. La basofilia del citoplasma, le forme di passaggio con i fibroblasti, i caratteri del nucleo ci permettono di riconoscere in essi elementi del reticolo endotelio, le cui caratteristiche sono identiche a quegli elementi che in tutti i più recenti trattati vengono descritte nel granuloma di Hodking, come forme di passaggio fra le cellule epitelioidi e le cellule giganti (cellule di Stenberg giovani). In alcune di esse infine sono presenti i tipici caratteri delle vere cellule di Stenberg. D'altra parte le « forme neoplastiche del linfogranuloma di Hodking », descritte in altri organi sono caratterizzate appunto dalla predominanza di elementi tipo Stenberg, che acquistano per lo più l'aspetto di cellule del « sarcoma magnorotondocellulare » (Fittipaldi), denominazione che si adatta perfettamente al nostro caso. Abbiamo visto infine che l'assenza di leucociti eosinofili sia quasi la regola nella localizzazione del processo granulomatoso all'interno delle meningi.

In conclusione i reperti della letteratura ci vietano di classificare il nostro reperto fra i tumori diffusi delle meningi, ci confortano invece, per il profilo clinico e per i reperti istopatologici, per riferirlo ad un granuloma maligno atipico a struttura pseudotumorale.

Sorge allora il dubbio che l'invasione delle meningi sia, come spesso accade in questa affezione, secondaria ad una localizzazione epidurale, a sua volta proveniente da tessuti viciniori. Si è già visto a questo proposito (pag. 258) come la topografia delle lesioni renda poco probabile questa ipotesi. Vi è poi da aggiungere che sia i reperti radiografici, sia un accurato esame macroscopico del canale osseo cerebro-rachidiano, abbiano fatto escludere una compartecipazione dell'osso al processo morboso. E se si considera che recentemente Uehlinger, da un esauriente esame della letteratura, è giunto alla conclusione che non esiste un linfogranuloma osseo primario, ma che si trovano sempre anche linfoghiandole vicine affette dal processo morboso, l'ipotesi di una invasione secondaria degli spazi meningei, risulta ancora meno probabile, non essendosi trovata nel nostro caso alcuna linfoghiandola perivertebrale evidentemente malata. Si deve perciò logicamente concludere che nel nostro malato la localizzazione sia primitiva degli spazi leptomeningei, e molto probabilmente esclusiva nelle meningi e nel sistema nervoso.

⁂

Possiamo perciò così formulare la diagnosi del nostro caso « *Granuloma maligno pseudotumorale primitivo delle meningi, diffuso agli spazi meningei cerebrali e spinali ed in piccola parte anche al tessuto nervoso* ».

Per quel che ci risulta il nostro reperto nella sua speciale diffusione è un caso unico nella letteratura, da mettersi vicino al caso descritto da Simons di granuloma circoscritto delle meningi spinali ed a quelli di Schöpe di granulomi circoscritti e diffusi dell'encefalo, probabili localizzazioni uniche del processo morboso.

Se si considera che i casi di Simons e di Schöpe, come il nostro, presentano una struttura atipica ed una localizzazione più che eccezionale nella sua esclusività per il sistema nervoso ed i suoi annessi, viene fatto

di domandarsi se la diagnosi sia giusta o se piuttosto non si tratti di un'altra forma morbosa il cui quadro nosologico non sia ancora conosciuto. Questo dubbio può trovare ulteriore sostegno quando si pensi che nessuno dei caratteri istopatologici del granuloma di Hodking è patognomonico, ma che tutti sono stati descritti in altre forme di granuloma (granuloma venereo, micosi fungoide ecc.) e di linfomatosi e quando si pensi che non esiste alcuna prova umorale o biologica per la diagnosi sicura di questa malattia, di cui non conosciamo l'agente etiologico. Se si considera infine (particolare di molto interesse nel nostro caso) che sono oramai universalmente riconosciute le notevoli difficoltà a stabilire una barriera ben definita pra processi infiammatori, iperplasie e neoplasie del sistema reticolo endotelio, rimarrà chiara la ragione per cui molti studiosi tendono oggi a togliere valore di unità nosologica al granuloma di Hodking, e preferiscano parlare al plurale di « granulomi », il cui carattere unitario è dato solo dall'iperplasia del reticolo in senso lato.

La nostra diagnosi perciò deve di necessità, contenere le riserve che ci impone la limitazione delle conoscenze in proposito.

Riassunto

L'A. descrive la storia clinica ed i reperti anatomo ed istopatologici di un malato affetto da un granuloma pseudotumorale primitivo delle meningi, diffuso agli spazi meningei cerebrali e spinali ed in pochi tratti anche al tessuto nervoso. L'A. ravvicina il suo reperto per i caratteri clinici ed istopatologici al granuloma di Hodkgin, dopo una esauriente sintesi critica sui tumori e sui granulomi diffusi delle meningi.

BIBLIOGRAFIA

Albrecht O. *Meningitis carcinomatosa an der Hirnbasis.* Wiener med. Wschr., 10 nov. 1932.

Alpers B. J. e Norris Smith O. *Carcinomatosis of the meninges of the spinal cord and base of the brain without involvement of the parenchyma secondary to carcinoma of the lung.* Am. J. can., 32, 1938, 361.

Akelaitis A. J. E. *Primary melanosarcoma of the leptomeninges.* Amer. J. Path., 11, 1939, 59.

Arlt H. G. *Multiple Meningiome des Gehirns und diffuse Meningiomatosis des Rückenmarks.* Zeits. f. d. ges. Neur. u. Psych., 156, 1936, p. 713.

Askanazy. *Lymhogranulom des Knochenmarks. Verhandl. d. deutsch. path. Gesellsch.*, 78, 83, 1921.

Bailey P. *Die Hirgeschwülste* (ins Deutsche übertragen von A. Weiss), F. Enke, 1936.

Id. *Intracranial sarcomatous tumors of leptomeningeal origin.* Arch. of surgery, vol. 18, 1929, p. 1359.

Bailéy P. e Bucy L. C. *The origin and nature of meningeal tumors.* Am. J. cancer, 15, 1931, 15.

Balduzzi O. *Sarcoma magnocellulare cerebrale primitivo.* Riv. Sperim di Freniatria, 62, 1938.

Bassoe P. e Shields C. L. *Diffuse sarcoma of the pia enveloping the entire cord.* Journ. nerv. and ment. dis., 44, 1916, p. 385.

Benedek L. e Angyal L. V. *Sarcamatöse Entartung bei post traumatischer Meningopathie.* Z. Neur., 162, 1938, p. 598.

BEWLEY C. *A case of chronic tuberculous spinal pachymeningitis*. Brit. med. Journ.. 2, 129, 1912.

BINI L. *Sui tumori diffusi del cervello*. Policlinico, Sez. Medica, XLIII, 1936, pag. 2.

BOGAERT LUDO et MARTIN P. *Meningiomatose diffuse cerébrospinale à evolution subaigue (forme généralisée du meningioblastome lacunaire des méninges spinales de Cornil-Mosinger)*. J. belge Neur., 35, 1935, pag. 758.

BORREMANS P. e LEY R. A. *Sarcomatose réticulaire des méninges*. J. belge Neur., 35, 1935, pag. 752.

BORRMANN R. Virchows Arch., 157, 1899, pag. 314.

BRÉMONT CRÉMIEUX POURSINES. *Atteinte successive du nerf maxillaire inf. e du mot. ocul. ext. par lynfogranulome mal. cervic.* Revue neurol., 1931, T. 1.

BROWDER J. e ARNOLD DE VEER R. *Lymphomatoid diseases involving the spinal epidural space*. Arch. of Neur., 41, 1939, pag. 328.

CAIN, RACHET, HOROWITZ. *Deux observations de parapl. par localisation méning. au cours de la mal. de Hodking*. Bull. Soc. Méd., Paris, 1929.

CASSIRER R. e LEWY F. H. *Zwei Fälle von flachen Hirntumoren*. Z. f. d. g. N., LXI, 1920, pag. 119.

CHEVALIER P. et BERNARD J. *La maladie de Hodgkin*. Masson, Paris, 1932.

CERLETTI U. *Di Gefassvermehrung im Zentralnervensystem*. Histol. u. Histopat. Arb. Nissl, IV, 1912, 1.

ID. *Die histopatologischen Veränderungen der Hirnrinde bei malaria perniciosa*. Idem, p. 169.

COATS J. *Primary carcinoma of brain*. Brit. M. J., 1888 (cit. Hassin).

CONNOR C. L. e CUSHING H. *Diffuse tumors of the leptomeninges*. Arch. path. and Lab. Med., 3, 1927. p. 374.

CORNIL L. et MOSINGER M. *Le méningoblastome lacunaire des méninges spinales*: Ann d'Anat. path., 10, 1933, p. 725.

CUSHING H. *The meningiome*, Brain, 45, 1922, p. 282.

CUSHING H. ed EISENHARDT L. *Meningiomas*. Thomas, 1938.

DELIUS. *Rückenmarkskompression durch Lymphogranulomatose*. D. Z. f. Nervenheilk., 125, 1932, p. 142.

FAVRE M., DECHAUME J. e CROIZAT P. *Histogénèse des lésions nerveuses du granulome malin*. An. d'Anat. path., 8, 1931. p. 951. - III Reun. pl. de la Soc. Anat. Presse Méd., 1932.

FARNELL F. I. and GLOBUS J. H. *Primary melanoblastom of leptomeninges and brain*. Arch. of Neur. a. Psych., 25, 1931, p. 803.

FITTIPALDI C. *Le forme atipiche del granuloma maligno*. Haemathologica (Archivio), 14, 1933.

ID. *Le neoplasie del sistema reticolo istiocitario* Arch. it. di Anat. e Ist. Pat., 6, 1935.

FISCHER A. *Ueber ein setten mächtig entwilckeltes Glioma sarcomatodes des Rückenmarks*. Z. Heilk. f. 22, 1901, p. 344.

FOOT N. C. e ZEEK. *Two cases of melanoma of the meninges with autopsy*. Am. Journ. Path. 7, 1931. p. 605.

FREITAG F. *Zwei Fälle von sogenannter Meningitis tumorosa*. Kiel, Diss., 1937 (1935), 16 S.

FRIED N. *Sarcomatosis of brain*. Arch of N., 1926, 15, p. 205.

DE LISI G. *Complicazioni nervose del linfosarcoma*. Riv. Oto. n. oftalm., Vol. XII, 1935.

DUFOUR G. *Méningite sarcomateuse diffuse. Cytologie positive et spéc. du liquide c. r.* Soc. de Neur., 7, 1, 1904.

DÜRCK. *Über die bei Malaria perniciosa comatosa auftretenden Veränderungen des Zentralnervensystem*. Arch. f. Schiffs u. Tropen-Hyg., 21, 1917, p. 117.

DÜRING M. *Zur Pathologie und Klinik des Lynphogranuloms*. Deutsch. Arch. für Klin. Mediz.. 127, 1918, p. 76.

EBERTH. Virchows Arch., 49, 1870, p. 49.

GERSTMANN J. *Beiträge zur Pathologie des Rückenmarks. Zur Frage der Meningitis serosa und serofibrosa circumscripta spinalis*. Zeit. f. ges. Neur. u. Psych., 29, 1915, p. 97.

GINSBURG S. *Hodgkins disease with predominant localisation in the nervous system; early diagnosis and radiotherapy.* Arch. of int. med., 39, 1927. p. 571.

GOUGEROT L. *Tubercoloses histologiquement atypiques ecc.* Encephale, 11, 1908, p. 497.

GRÜMBAUM M. *Allgemeine Sarkomatose der Pia mater.* Deutsch. Med. Wschr., 1906, p. 702.

HAEGER. Mschr. Psych.. 30, 1911, p. 86.

HASSIN G. B. *Brain changes in typhus fever ecc.* Arch. of Neur., 11, 1924, p. 121.

ID. *Histopathology of carcinoma of the cerebral meninges.* Arch. neurol. und Psych., 1919, 1, p. 705.

HARBITZ. *Über das gleichzeitige Anftreten multipler Neurofibrome und gliome auf erblicher Grundlage und mit diffuser Verbreitung im Rückenmarks und Gehirnhäute.* Acta path. Scand., 9. 1932, p. 359.

HARBITZ H. F. *A case of multiple mengiomas combined with diffuse meningiomatosis with remarks on some combinations of multiple tumors.* Acta path. Scand., 12, 1935, p. 24.

HASHIMOTO. *Zur Kenntnis der Cylindrome und Perithelioma des Gehirns.* Arb. neur. Inst. Wien, 29, 1929, p. 357.

HECKER H. e FISCHER W. *Zur Kenntnis der Lynphogranulomatose.* Dtsch. med. Wschr., 1, 1922, p. 482.

HILPERT P. *Uber das metastatische Carcinom des Zentralnervensystem.* Arch. f. Psych. 77, 1926, p. 93.

HOFFMAN T. Jaresber. f. Psych. u. Neur., 21, 1915, p. 77 (cit. da SCHUBERT).

JACOB A. *Kasuistische Beiträge zur Lehrc von den Kleinhirbrückenwinkeltumoren und von den diffusen Sarkomatose der Meninges des Zentralnervensystems.* Ztsch. f. ges. N. und Psych., 3, 1910, p. 249.

KAWASHIMA K. *Ueber ein Sarkom der Duramater spinalis und dessen Dissemination in Meningealraum mit diffuser Pigmentatio der Leptomeningen.* Virchows Arch., 201, 1910, p. 297.

KEIM H. L. e WAKELFIELD R. F. *Flacid paraplegia following diagnostic use of Frei Antigen.* Arch. Dermat. e Syph., 40. 1939, nov.

KERNOHAN W. e ADSON. *Intramedullary tumors of the spinal cord. ecc.* Arch. of Neur., 25, 1931, p. 679.

KONOWALOW N. W. e CHONDKARIAN A. O. *Zür Klinik und pathologischen Anatomie der Rückenmarkläsionen bei Lymphogranulomatose.* Arch. f. Psich., 95, 1931, p. 350.

KORBASCH H. *Meningeoma peritheliomatosum.* Arch. für Psych.. 104, 1935, p. 59.

KORBSCH S. *Die sogenannter Meningitis tumorosa.* Nernarzt, 1932, p. 67.

KÖRNYEY ST. *Eine sichentlang den Gefäswandungen ausbreitenden Hirngeschwulst (adventitielles Sarkom).* Z. Neur., 149, 1934, p. 50.

KRUMBOAR L. B. *The lymphomatoid diseases.* Journ. Amer. Med. Ass., 106, 1936, p. 286.

LENZ G. *Ein Fall von diffusen ausbreiteten Sarkombildung der Pia mater spinalis.* Beitr. z. Path. Anat., 19, 1896, p. 663.

LEWY F. H. *Die sog. Lymphraüme des Gehirns und ihre Geschwülste.* Virch. Arch., 1921.

LHERMITTE J. e TRELLES J. O. *Neurolymphomatose périphérique humaine.* Presse médicale, 21 fevr. 1934.

LHERMITTE J. SOUQUET et DE AJURIAGUERRA. *La neurolymphomatose des gallinacées.* Rev. neurol., 70, 1938, p. 82.

LISSAUER. *Ein Peritheliom der Pia mater spinalis.* Zbt. all. path. und anat., 22, 1911, p. 49.

LUCE H. *Zur klinik des extraduralen spinalen Raumes (Peripachymeningitis, Leukämie, Hodgkin).* Dtsch. Zeit. f. Nervenheilk., v. 78, p. 347.

LEDGE-LATHAM. *Primary carcinoma of brain.* Brit. M. J., 1869, p. 284.

MAFFEI W. E. *Meningeale Neoplasmen.* Rev. neur., San Paulo, 4, 1938, p. 1.

MARCOLONGO F. *La sintomatologia nervosa della linfogranulomatosi maligna.* Haematologica, Recensioni, Vol. III, 1932, fasc. III.

NATONEK. *Zur Kenntnis der primären epitelialen Tumoren des Gehirns.* Virchow's Arch., 1914.

NONNE L. *Ueber diffuse Sarkomatose der Pia mater des ganzen Zentralnervensystems.* Deut. Zeit. Nervenheilk., 21, 1902, p. 82.

ID. *Erfahrungen zum Kapitel der Diagnose von kompriemierenden Rückenmarkstumoren.* Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk., 21, 1913, p. 47

OPPENHEIM N. *Beiträge zur Pathologie des Rückenmarks.* Zent. f. d. ges. Neur. v. Psych., 5, 1911, p. 636.

PAULLIN JAMES E. *Central nervous system manifestations of lynphogranulomata.* Internat. Clin., 4,, 1931, p. 192.

PETTE H. *Ausbreitungweise diffuser manigealer Geschwülste im Rückemark und ihre Symptomatologie.* Dstch. Z. Nervenheilk., 109, 1929, p. 155.

PFEIFPER. *Ein Fall von ausgebreiteten ependymären Gliom der Gehirnhöhlen.* Dtsch. Z. Nervenheilk., 5, 1894, p. 459.

PINTUS G. *Peritelioma (o istiocitoma perivascolare) del cervello.* Riv. It. di Endocrino e Neurochirurgia, III, 1937, p. 71.

PISANI D. *Metastasi carcinomatose del sistema nervoso centrale.* Note e Riv. di Pisch., 59, 1930, p. 371.

RACH W. *Ueber primären Sarkoma der inneren Häute des Gehirns und Rükenmarks.* Ztschr. f. Heilk., 28, 1907, p. 78.

RAYMOND e ALQUIER. *Méningoencéphalite tuberculeuse en plaque.* Encephale, 1, 1909, pag. 47.

RINDFLEISCH W. *Ueber diffuse Sarkomatose der weichen Hirn und Rückenmarkshaüte, etc.* Deut. Zeit. f. Nervenk., 26, 1904, p. 135.

RIZZI I. *Il granuloma maligno del sistema nervoso.* Riv. di Neurologia, 1938, p. 377.

ROME H. P. *Meningoencephalitis due to lymphogranuloma venereum.* Arch. of Neur., 40, 1938, p. 1063.

ROPERS V. *Einige seltene ursache einer Rückenmarkskompression.* Ges. d. Neur. u. Psych. Gross.-Hamburgs Sitzg., 11-IV-1935 Zentralbl., 77, 1935, p. 181.

RUIZ. Rev. sud-american de endocrinol. ecc., 495, 1939 (cit. Marcolongo).

RUTRISKY. Virchows Arch. f. path. Anat., 59. 1874, p. 191, Hassin. (cit. Hassin).

SCHAEDE G. *Ueber diffuse Geschwulstbildung in der Pia mater.* Z. neur., 6, 1911, 96.

SCHAFFER et HOROWITZ. *Les accidents nerveux dans la maladie de Sternberg.* Presse méd., 1930, n. 24, p. 403.

SCHALTENBRAND G., BAILEY P. *Die perivasculäre Piaglianembran der Gehirns.* Jorun. f. Psychol. u. Neurol., 35, 1928, p. 199.

SCHLAGENHAUFER F. *Casuistiche Beiträge zur pathologischen Anatomie des Rückenmarks.* Arb. a. d. neurol. Inst. v. Obersteiner, 7, 1900, p. 208.

SCHLESINGER M. *Beiträge zur Klinik des Rückenmark. und Wirbeltumoren,* 1898.

SCHÖPE F. M. *Zur Frage Blastom Encephalitis.* Arch. f. Psych. und Nervenkr., 109, 1939, p. 755.

SCHRÖDER P. *Grosshirnveränderungen bei perniziösen Anämie.* Monatschr. f. Psych. u. Neurol., 35, 1914, p. 543.

SCHÜBERT O. *Ueber diffuse Sarkomatose und Gliomatose in den Meningen des Zentralnervensystem.* Dtsch. z. Nerveilk., 93, 1926, p. 34.

SCHUSTER H. Virchows Arch., 280, 1931.

SCHUTZ O. Monatschr. f. Psych. u. Neur., 25, 1909, 138.

SHURID L. *Sarkom des Cerebellum mit multiplen Metastasen.* Sovet. Nevropat., 4, 1933, p. 133.

SHAPIRO P. F. *Changes of the spinal cord. in Hodgkni's disease.* Arch. of Neurol. a. Psych., vol. 24, 1930, p. 509.

SICARD e GY. *Meningite sarcomateuse à prédom. bulbo-protub. Cytodiagn. rachidien néoplasique.* Revue neurol., n. 23, 1908, p. 2045.

SEREBRJANIK B. *Lymphogranulomatöse Meningo-Encephalitis und Polyradiculitis.* D. Z. für Nervenheilk., 129, 1933, p. 103.

SIMONS L. *Hodgkins Krankheit als Tumor der Dura spinalis verlaufend.* Deut. Zeit. f. Nervenheilk., 1918, 59, p. 289.

SOMMERFELT. *Sarkom utgaende fra spinalgangliom med. infiltration i rygmarvens og. hjernend tynde binder under billedet ar en opadstigende lammelse.* Norst. Mag. Laegevidensk, 1917, p. 968.

STERN F. *Die epidemische Encephalitis*. Berlin, J. Springer, 1928.

STURSBERG H. *Zur Kenntnis der metastatischen diffuse Sarkomatose der Meningen*. Deutsch. Zent. f. Nervenh., 33, 1907, p. 69.

SUCKLING. *Lymphadenosis (Hodgkins's disease) witho multiple growths from the dura mater*. Lancet, 6, 1885, p. 247.

UEHLINGER F. *Ueber Knochen. Lpmphogranulomatose*. Virchow's Archiv, 288, 1933, p. 36.

URECHIA C. I. e GOIA I. *Contribution à l'étude de la lymphogranulomatose de la moelle*. Presse Méd., 12, 1927, p. 179.

VALLETTE L. *Un cas de lymphogranulome vertébral avec paralysie cervicale supérieure et adenophatie localisée*. Rev. med. Suisse Romande, 1921, p. 456.

VIDAL, ANSELME-MARTIN. *Granulome mal. ayant réalisé un syndr. d'Avellis du côté gauche et du Tapia du côté dr.* Presse méd., 1932.

WALTHARD. *Rückenmarkserweichung bei Lpmphogranulom im extraduralen spinalen Raum, etc.* Zeit. f. ges. Neur. u. Psych. vol. 97, 1925, p. 1.

WÄTZOLD. Beitr. path. Anat., 38, 1905, p. 38 (cit. Körney).

WEBER L. *Paraplegia in lymphogranulomatosis maligna and leukanemia and the question of these being a « Hodgkin Sarcoma » as well as « Hodgkin granuloma »*. Internat. Clin., 1, 1926, p. 126.

WESTENHÖFER. *Pachymeningitis carcinomatosa hemorrhagica interna productiva*. Deutsch. med. Wsch., 46, 1903, p. 35.

WHEATTEY. *Lymphoblastoma with paraplegia etc.* J.A.M.A., 104, 1935, p. 460.

WIDAL et ABRAMI. *Cytodiagnostic rachidien du cancer des centres nerveux*. Soc. méd. des Hôp., 28-11-1908.

WIMMER A. u. HALL H. *Untersuchungen über diffuse Sarkombildung im Zentralnervensystem*. Zeitsch. Neur., XVI, 1913, p. 497.

WIMMER u. HALL. *Untersuchungen über diffuses Sarkombild im Zentralnervensystem*. Ztsch. n. und Psych., 16, 1913, p. 16.

WINCKELMAN N. e ECKEL J. *The Brain in acute rheumatic fever. Non suppurative meningo-encephalitis rheumatica*. Arch. of Neur., 28, 1932, p. 845.

ZIMMERMANN K. W. *Des feinere Bau der Blutkapillaren*, 1923 (cit. Hashimoto in: Arb. a. d. Neur. Inst. Wiener. Univ., 29, 1927, p. 357).

Roma, 1941 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier. C. FRUGONI, dir. — A. POZZI, resp.

Volume XLVIII Roma, 1° Agosto 1941 - XIX Num. 8

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

PREZZI D'ABBONAMENTO ANNUO AL « POLICLINICO » PER IL 1941

Singoli:	Italia	Estero	Cumulativi:	Italia	Estero
(1) ALLA SOLA SEZIONE PRATICA (settimanale)	L. 80 —	L. 125	(2) ALLE DUE SEZIONI (pratica e medica) . .	L. 125	L. 180
(1-a) ALLA SOLA SEZIONE MEDICA (mensile) .	L. 60 —	L. 70	(3) ALLE DUE SEZIONI (pratica e chirurgica)	L. 125	L. 180
(1-b) ALLA SOLA SEZIONE CHIRURGICA (mensile)	L. 60 —	L. 70	(4) ALLE TRE SEZIONI (prat., med. e chir.)	L. 165	L. 220

Un numero separato della SEZIONE MEDICA o della CHIRURGICA L. 6; della PRATICA L. 4,00

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE E TERAPIA MEDICA
DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: Prof. C. FRUGONI

Ricerche sulla composizione chimica del liquido sinoviale: contenuto di elettroliti (Cl, P, K, Mg, Ca)

Dott. ALBERTO SCAPINI

Lo studio della composizione chimica del liquido sinoviale in condizioni patologiche per riuscire veramente completo ed esauriente, dovrebbe avere per presupposto la precisa cognizione della composizione chimica del liquido sinoviale normale.

Purtroppo ben poca conoscenza abbiamo, e lo dimostra la scarsissima letteratura in proposito, dei caratteri chimici della sinovia in condizioni fisiologiche e ciò per vari motivi: in primo luogo per la scarsità del liquido contenuto in un'articolazione normale, che rende di estrema difficoltà l'esecuzione di ricerche minuziose e complete; in secondo luogo per il fatto, ormai ben dimostrato e già messo in evidenza da vecchie esperienze del Frerichs, che la sinovia è un liquido variabile anche in condizioni normali e precisamente in rapporto allo stato di riposo o allo stato di funzionalità dell'articolazione.

D'altra parte, le stesse acquisizioni sulla fisiopatologia articolare e particolarmente sulla funzione nutritiva del liquido sinoviale nei riguardi del tessuto cartilagineo — tale che ogni alterazione del primo prontamente si ripercuote sulla normale struttura del secondo — e inoltre il doppio scambio di

sostanze nutritive e di prodotti del metabolismo che si verifica tra sinovia e cartilagine, stabiliscono un tale reciproco rapporto di interdipendenza fra le due entità del sistema articolare, che ci sentiamo autorizzati ad accordare non poca importanza ai dati riferentisi alla costituzione chimica del liquido sinoviale anche in condizioni patologiche.

A conforto di tale asserzione si può aggiungere che il meccanismo di formazione di un essudato articolare risente secondo Chini, così intimamente del tipo ed intensità dello stimolo flogogeno, e del grado ed estensione della compromissione dei tessuti sinoviali e particolarmente della membrana sinoviale, che dallo studio dell'essudato stesso si possono raccogliere indizi non solo sullo stato di funzione dei tessuti articolari, ma anche in qualche caso sulla natura dell'agente etiologico.

Rispetto al loro contenuto proteico e salino, gli essudati articolari obbediscono alla legge di Donnan dell'equilibrio di membrana. I tessuti sinoviali rappresentano cioè una specie di membrana biologica. Tra plasma sanguigno e versamento articolare si stabiliscono complicati equilibri in gran parte non ancora studiati.

Quello che è certo è che, ammessa la duplice origine del liquido di versamento articolare e cioè trasformazione degenerativa del tessuto fondamentale connettivo da un lato e trasudazione plasmatica dall'altro, in condizioni patologiche più o meno settiche prevale, sotto l'influenza della congestione della membrana, la trasudazione; sarebbe in altri termini accentuata in tali condizioni la parte di provenienza ematica. Naturalmente tra sinovia normale e versamento tutti i gradi intermedi sono possibili. È questo che rende variabile, anche in condizioni apparentemente analoghe, ogni dato chimico concernente il liquido sinoviale: l'uno, il processo locale, è presso a poco costante nelle varie condizioni normali e patologiche; l'altro, il processo di filtrazione, varia su larga scala: si potrebbe dire un processo di diluizione. Anche qui, inoltre, come per altri essudati, onde avere dati veramente significativi occorrerebbe, non solo tener presente tutto quanto si riferisce al tipo del processo flogistico, ma andrebbero presi in considerazione anche la fase del processo e i contemporanei raffronti con il contegno dei singoli elettroliti nel sangue.

Tali raffronti sono stati presi in esame esclusivamente nel lavoro del Häbler su 16 casi di versamenti articolari di diversa natura.

Altri studi, anche recentemente intrapresi da vari autori sui caratteri chimici della sinovia e dei versamenti articolari, appaiono incompleti considerando che essi si limitano alla ricerca di pochi costituenti chimici (sopratutto cloruri, albumina, azoto non proteico, zucchero e urea) trascurando quasi completamente altre sostanze come per esempio il Mg, il Ca, il K e il P le quali io credo dovrebbero essere prese egualmente in considerazione, pensando alla importanza fisiopatologica che ha la ricerca nel sangue di questi elementi in molteplici stati morbosi e particolarmente in malattie osteo-articolari (1).

---

(1) Nota: È sopratutto al ricambio di questi minerali, considerato da un punto di vista unitario e nei singoli rapporti Ca/K, Ca/Mg e la Ca/P, che oggi si sta rivolgendo l'attenzione dei biochimici. Il ricambio minerale in molteplici condizioni morbose e considerato in questi suoi rapporti, è stato oggetto di numerosi studi da parte della Scuola di Frugoni.

Per le suesposte considerazioni, ho creduto opportuno di prendere in esame alcuni versamenti articolari di natura diversa. In due di essi (7° e 8°), non è stata fatta diagnosi precisa: si è considerato trattarsi rispettivamente di artrosinovite acuta secondaria e di emartro.

Nei liquidi ricavati mediante puntura evacuatrice ho dosato: Ca, K, P, Mg e cloruri.

Il liquido è stato estratto, ad eccezione che nel 1° caso, mediante puntura dell'articolazione del ginocchio, introducendo l'ago nel fondo cieco sinoviale soprapatellare, lateralmente al tendine del quadricipite. Raccolto in provetta adatta esso veniva centrifugato per separarlo da elementi corpuscolati (emazie, frustoli sinoviali, cellule) o da eventuali corpi liberi articolari. Il dosaggio degli elettroliti veniva quindi eseguito su liquidi limpidi, di colore giallastro o qualche volta ematico, spesso simili a siero, ma assai più densi e filanti. In ogni caso c'è stato permesso di far uso, senza alcuna modificazione o inconveniente, degli stessi metodi di dosaggio usati per il plasma.

Il Ca è stato determinato col metodo classico di Kramer e Tisdall modificato da Melli e Tasso; il K col metodo di Kramer e Tisdall modificato da Coppo; il P inorganico col metodo di Briggs; il Mg per dosaggio colorimetrico di un fosfato ammoniomagnesiaco; i cloruri col metodo di Moore.

Esporrò ora i risultati ottenuti, facendo precedere ai dati chimici un brevissimo cenno anamnestico e un non meno sintetico esame obbiettivo per ognuno dei singoli casi esaminati.

CASO I. — T. C., 44 a., d. d. c., proveniente dalla Cl. neuro-psichiatrica.

Dopo un lungo periodo di dolori viscerali variamente localizzati al fegato, all'appendice, alle ovaie e allo stomaco, cui si aggiunsero dopo qualche anno dolori ad alcune delle grandi articolazioni accompagnati da versamento cospicuo (anca, gomito, ecc.) le sue sofferenze, dapprima variamente interpretate, furono riconosciute di natura (tabica), essendosi frattanto manifestate parestesie agli arti inferiori, astenia, disturbi vescicali.

E. O. — Tumefazione notevole al gomito D. Ipotonia agli arti inferiori. Riflessi addominali, rotulei e achillei assenti. Sintomi oculari della tabe. Disturbi della sensibilità.

R. W.: +++ (nel sangue). Anche l'esame nel liquor dà esito positivo:

Diagnosi: artropatia tabetica.

Cloruri	P	Ca	Mg	K
7,33	2,5	7,05	2,67	28,9

CASO II. — D. O. a. 35, meccanico.

Nulla nei precedenti. 9 mesi or sono cadde sui ginocchi e quasi subito il ginocchio S. si tumefece. In seguito anche il D.: venne estratto liquido sieroso. In seguito a cure (fanghi, salicilici, applicazioni calde) la tumefazione regredì, ma poi ricomparve questa volta con dolore acuto nel movimento.

Non febbre, non modificazioni apprezzabili locali.

E. O. — Sistema linfoghiandolare indenne. Tonsille ipertrofiche, iperemiche. Nulla al cuore. Al ginocchio: fluttuazione, tumefazione, ballottamento rotuleo. Motilità conservata. Scarso dolore. Indenni le altre articolazioni. Cutireazione alla tbc. positiva.

Diagnosi: artrosinovite traumatica.

Cloruri	P	Ca	Mg	K
7,19	3,12	10,85	39	2,67

CASO III. — G. V., a. 80, tipografo.

Nulla nei precedenti. Da dieci anni crisi dolorose localizzate all'alluce D. e S. senza segni di infiammazione. Circa 6 mesi fa violenti dolori alle gambe (tibie). Progressiva

astenia, gengivite dolorosa, scarsissimo appetito e alimentazione insufficiente. Da molti mesi non mangia verdura e frutta. Alvo stitico. Minzione urente.

E. O. Condizioni generali gravi. Cute sub-edematosa specie agli arti inferiori. Lieve tumefazione delle ginocchia. Suffusioni emorragiche diffuse. Gengive sanguinanti. Stomatite emorragica.

Diagnosi: Sindrome scorbutiforme.

Cloruri	P	Ca	Mg	K
8,62	3,75	11,9	29,35	3,06

Caso IV. — R. N., a. 26, d. d. c., coniugata.

A 8 a. affezione al ginocchio D. diagnosticata sinovite; nel 1931, due settimane circa dopo un parto, tumefazione delle articolazioni tibiotarsiche, radiocarpiche e del ginocchio; dolore e impotenza funzionale. Non febbre. Da allora ogni anno in primavera ed in autunno, si ripresenta la stessa sintomatologia, che regredisce poi spontaneamente (dolori, tumefazioni articolari senza febbre).

Diagnosi: Idrartro intermittente.

Cloruri	P	Ca	K	Mg
6,72	3,8	8,7	21,15	2,35

Caso V. — B. N., a. 20, domestica, nubile.

Il 20 nov. u. s., a distanza di 2-3 giorni da un parto, è comparsa febbre alta e dolore al ginocchio s. con tumefazione. Febbre fortemente remittente, con leggeri brividi. Aveva precedentemente presentato perdite giallastre dai genitali.

E. O. — Condizioni generali gravi. Il ginocchio sinistro è notevolmente tumefatto. Esiste fluttuazione e modico ballottamento rotuleo. Limitazione dei movimenti per il dolore. L'esame del liquido cervicale ha messo in evidenza abbondanti globuli di pus, assenti i germi di Neisser. Non segni di annessite.

Diagnosi: artrite gonococcica.

Cloruri	P	Ca	K	Mg
13,74	5,55	12,7	31,9	3,8

Caso VI. — V. M. a. 15.

Ha presentato periodi di febbricole e ha sofferto di bronco-polmoniti a ripetizione. Dopo una caduta, qualche giorno fa, ha presentato difficoltà nella deambulazione. L'articolazione del ginocchio sinistro era dolente. Movimenti attivi e passivi conservati.

E. O. — Tumefazione del ginocchio sinistro. Lieve ipotrofia muscolare alla coscia e alla gamba. Netto ballottamento rotuleo. L'indagine radiologica ha posto in evidenza zone di iperchiarezza in corrispondenza dei condili femorali e tibiali e parziale distacco dei menischi.

Intradermo alla tbc. +++.

Diagnosi: artrosinovite tbc. (?).

Cloruri	P	Ca	K	Mg
9,8	5,35	8,3	23,13	—

Caso VII. — C. M. a. 24, sposata, donna di casa.

Quindici giorni fa è stata colta da febbre alta con brivido e dolorabilità diffusa articolare. Poi nei giorni successivi le articolazioni si sono tumefatte e arrossate. Le sono stati somministrati salicilici a forti dosi.

E. O. — Rumore lieve sistolico. Ginocchio d. e art. tibio-astragaliche tumefatte e lievemente arrossate, dolenti.

Diagnosi: Artrosinovite acuta (di etiologia non determinata).

Cloruri	P	Ca	K	Mg
11,28	3,75	7,6	16,04	4,11

Caso VIII. — M. C., a. 12.

Un anno fa improvvisamente avvertì debolezza all'articolazione del ginocchio destro. che era accompagnata da vivo dolore e dall'impossibilità funzionale dell'arto. Dopo qualche ora la regione del ginocchio si tumefece e la tumefazione regredì dopo qualche giorno. Non febbre. Tale sintomatologia si era ripetuta in modo identico 4 anni fa.

E. O. — Ipotrofia della coscia (2 cm.) e della gamba D. (½ cm.). La regione del ginocchio destro è diffusamente tumida. Ispessimento della sinoviale. Dolore alla pressione. Si sono estratti cinque cc. di liquido nettamente ematico.

Diagnosi: Emartro di origine imprecisata.

Cloruri	P	Ca	K	Mg
8,92	4,35	8,72	21,58	2,61

Caso IX. — C. A., a. 31, donna di casa.

15 giorni fa, dopo ripetuti attacchi di tonsillite acuta, avvertì dolore intenso alle caviglie, che diminuì il giorno seguente per manifestarsi alle ginocchia e in seguito alla spalla destra. Impossibilità ai movimenti, gonfiore, non arrossamento.

E. O. — Tonsille rosse, grandi, infiammate. Faringite cronica, area cardiaca aumentata a S. Soffio sistolico mitralico, tumefazione delle regioni del ginocchio d. e s.

Diagnosi: Poliartrite acuta primaria.

Cloruri	P	Ca	K	Mg
10,42	2,58	12	19,41	3,9

* * *

Dai dati su esposti si possono ricavare alcune considerazioni: anzitutto talune delle sostanze prese in esame sono contenute nei liquidi articolari analizzati in quantità notevolmente maggiori che nel sangue. Così per es. i cloruri, che come è noto sono contenuti nel plasma nella quantità di 6-6,500 grammi ‰, nei versamenti esaminati superavano costantemente i 7 gr. ‰ con una media di 9,45 ‰. Altrettanto possiamo dire del P inorganico (media del 4 %) e del K, mentre Ca e Mg non si allontanano notevolmente dal tasso medio che si riscontra normalmente nel sangue.

Se ora, prescindendo dal caso di emartro (8°) dividiamo i casi esaminati in due gruppi, secondo la natura spiccatamente infiammatoria o non dei versamenti articolari, facendo rientrare nel primo gruppo (versamenti infiammatori): 1° l'artrite gonococcica, 2° l'artrosinovite tbc., 3° l'artrosinovite secondaria, 4° la poliartrite acuta primaria e nel secondo gruppo: 1° l'artropatia tabica, 2° l'artropatia traumatica, 3° il versamento articolare da scorbuto, 4° l'idrarto intermittente, possiamo osservare: tanto i cloruri che il P inorganico, ma sopratutto e in modo spiccatissimo i cloruri, sono rappresentati nei liquidi di versamento infiammatori in quantità superiore che nei liquidi articolari dell'altro gruppo. Il contrario si verifica per quanto riguarda il K, i cui massimi valori corrispondono ai versamenti tabico, traumatico e da scorbuto. Del tutto irregolarmente si comportano invece il Ca e il Mg, per i quali non si possono notare sensibili differenze tra i due gruppi. Da un punto di vista complessivo non riscontriamo perciò, per lo meno in modo netto e integrale, quel fenomeno che già da tempo è stato collegato alla formazione dei liquidi interstiziali, degli edemi infiammatori e degli essudati in genere: l'aumento cioè della concentrazione degli elettroliti, o come si dice, la ipertonia infiam-

matoria (che si accompagna anche costantemente ad aumento della concentrazione degli H-joni). Ciò ribadisce il concetto che i versamenti articolari flogistici devono essere considerati diversamente dai comuni essudati, in quanto esiste nell'articolazione quel perfetto e delicatissimo meccanismo di regolazione, costituito dal tessuto reticolo-istiocitario e dalla membrana sinoviale, il quale non permette se non in casi gravi ed eccezionali, che spostamenti notevoli sia verso una ipertonia che verso una ipotonia osmotica, si verifichino in seno al liquido articolare. Tali spostamenti possono verificarsi solo allorquando il processo flogistico abbia così gravemente leso la fine struttura reticolo-istiocitaria dell'articolazione, da compromettere inesorabilmente la sua funzione equilibratrice: è il caso delle artriti gonococciche, in cui, essendo

	Cloruri G ‰	P mg %	Ca mg %	H mg %	Mg mg %
1) Artropatia tabetica	7,33	2,5	7,05	28,9	2,67
2) Artropatia traumatica	7,19	3,12	10.85	29,—	2.67
3) Scorbuto	8,69	2,75	11,9	29,35	3,06
4) Idrarto intermittente	6,72	3.8	8,7	21,15	2,35
5) Artrite gonococcica	13,74	5,55	12,7	31,9	3,8
6) Artrosinovite tubercolare	9.8	5,35	8,3	23,14	—
7) Artrosinovite secondaria	11,28	3.75	7,6	16,04	4,11
8) Emartro (?)	8,92	4,35	8,72	21,58	2.61
9) Poliartrite acuta primaria	10,42	2,58	12,—	19,41	2,90

venuta a mancare la possibilità di difesa locale, si accumulano nel liquido gli elettroliti. Come si può vedere dall'annessa tavola fra i casi esaminati, a quello di artrite purulenta gonococcica, corrispondono i valori più alti fra tutti quelli ottenuti, di cloruri, P, Ca e K.

Conclusioni e Riassunto

1) I liquidi di versamento articolare sembrano avere un contenuto in elettroliti che non si discosta notevolmente da quello del sangue: tuttavia in processi articolari infiammatori assistiamo a un richiamo dal sangue di notevoli quantità di cloruri e di P. (In media: cloruri g. 11,3 ‰ e P mg. 4 ‰).

2) Altre sostanze come il Ca e il Mg hanno nei vari tipi di versamento un comportamento del tutto irregolare e il loro tasso nel liquido di versamento è simili a quello nel sangue.

3) Il K sembra invece essere notevolmente rappresentato nei liquidi non infiammatori: esso raggiunge qui valori nettamente superiori a quelli del sangue (mg. 29 %).

4) Viene confermata la presenza di una barriera emato-articolare ad alta funzione specifica, regolatrice degli scambi fra sangue e mezzo liquido articolare, in condizioni fisiologiche e patologiche.

I dati da me raccolti ancorchè riferentisi a una non vasta casistica, possono non essere del tutto inutili a chi vorrà dopo e meglio di me, approfondire questo argomento, studiando la barriera emato-articolare e i caratteri chimici in generale dei liquidi articolari, premessa questa necessaria per l'approfondimento e l'affinamento della diagnostica e della terapia, di un ancora così oscuro capitolo della patologia umana.

BIBLIOGRAFIA

1) POLICARD. *Phisiologie et pathologie générale des articulations a l'état normal et pathologique.* 1937.

2) PESCATORI. *La fisiopatologia del cavo articolare in rapporto al componente sinoviale.* Chir. degli org. di movimento, 1930.

3) A. FISCHER. *Beiträge zur Keuntnisa der gelenkergüsse bei der infektartritis.* Klin. Woch, 1931.

4) CHINI V. *Prolusione al corso di Pat. Med. alla R. Università di Catania.* Policlinico, Sez. Pratica, 1938.

5) RONDONI. *Fisiopatologia delle articolazioni.* Rassegna Clin. Scientifica, 1932.

6) CAJORI-GROUTER-PEMBERTON. *The Physiology of sinovial fluid.* Arch. of internal. med., 1926.

7) LUCCHERINI T. *Nuovo trattamento delle artropatie croniche mediante l'uso di alte dosi di glicerofosfato sodico.*

8) MALMEJAC. *Sur le liquide synovial.* Bull. de la Soc. de Chimie Biologique. 1923.

9) SELIGER. *Ph of Sinovial and deseasses of joints.* Arch. of Klin. Chir., 1926.

10) D. H. KLING. *Synovial fluid: nature and origin.* Arch. of Surgery, 1931.

11) MELLI G. e CAMMARELLA C. *Ricerche sul rapporto Ca/P del plasma.* Policlinico, Sez. Medica, 1934.

12) C. E. FORKNER. *The synovial fluid in health and disease with special reference to arthritis.* Journal of Lab. e Clin. Med., 1930.

13) C. S. KEEFER ecc. *Characteristics of sinovial fluid in various Types of arthritis.* Arch. Int. Med., 1934.

14) HÄBLER. Arch. f. Klin. Chir., 156, 1929, p. 30.

Queste ricerche sono state eseguite per consiglio e sotto la direzione del dott. Mario Coppo, aiuto e docente in questa clinica, che qui sentitamente ringrazio.

II.

CLINICA TISIOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: Prof. EUGENIO MORELLI

Valore diagnostico del saggio allergometrico tubercolinico nell'adulto.

Dott. GIUSEPPE DADDI, aiuto e docente

Per quanto la proteiforme sintomatologia dell'infezione tubercolare dell'uomo nelle sue varie localizzazioni sia attualmente bene conosciuta, esiste un certo numero di casi nei quali la diagnosi di malattia tubercolare rimane a lungo incerta, per essere poi confermata o smentita a distanza di tempo dall'evoluzione del decorso clinico o dai risultati di indaginose e ripetute ricerche di laboratorio.

Infatti, noi sappiamo che una quantità di quadri clinici e radiologici possono simulare la tubercolosi e che proprio in questi casi le comuni prove di laboratorio, quali le sieroreazioni, anche con gli antigeni migliori, e la ricerca dell'agente etiologico, anche con i mêzzi più appropriati, non portano un tempestivo contributo diagnostico o perchè negative o perchè sospette di essere poco sensibili o di possedere una quota non indifferente di aspecificità nei propri risultati positivi o, infine, perchè richiedono troppo tempo per compiersi.

Convinti da ciò dell'opportunità di moltiplicare ed affinare i mezzi diagnostici a nostra disposizione, da anni nel nostro Istituto, oltre a tutte le comuni prove di laboratorio, quali la deviazione del complemento (con gli antigeni di Petragnani e di Witebski), la reazione di Meinicke, la ricerca batteriologica del B. K. mediante l'inoculazione in cavia e la prova colturale con il procedimento di Petragnani nei vari materiali in esame (espettorato, liquidi di puntura, succo gastrico, tamponi faringeo e laringeo, ecc.), usiamo anche due prove che spesso ci hanno fornito rapidamente indicazioni molto utili per la diagnosi di infezione tubercolare attiva: la ricerca nelle orine di fermenti protettivi specifici (specialmente dopo l'attivazione proposta da Cattaneo (1)) ed il saggio tubercolinico allergometrico con prodotti del B. Koch molto purificati e fortemente cutireattivi.

Del valore della ricerca dei fermenti protettivi dopo attivazione sia nella tubercolosi come in altri stati patologici e fisiologici (gravidanza) ne hanno già riferito e ne riferiranno più estesamente ancora Cattaneo e Collaboratori (2, 3, 4, 5); desidero invece illustrare in questa nota l'importanza del saggio tubercolinico allergometrico.

Nel corso degli studi sull'attività biologica dei singoli componenti chimici del B. Koch che da anni si svolgono nel nostro Istituto sotto la guida di E. Morelli, esperienze di Cattaneo e nostre (6), anche in collaborazione con Panà (7), hanno potuto accertare che le proteine del terreno di coltura ove si sono sviluppati i B. Koch sono diverse da quelle estratte dai corpi dei B. Koch stessi e che le prime hanno un'attività tubercolinica molto superiore alle seconde.

La forte attività tubercolinica dei prodotti del B. Koch presenti nel mezzo di coltura, già nota per opera specialmente di Denys, è stata messa in pieno valore dal Petragnani (8) con la sua *anatubercolina diagnostica*, il costituente principale della quale è rappresentato appunto dal terreno di coltura sintetico del B. Koch, dopo otto settimane di sviluppo.

Dalla letteratura in argomento ricordiamo solo che le proprietà tubercoliniche dei liquidi di coltura sono state accertate pure da Boquet e Sandor (9) e da v. Deinse (10), i quali hanno proposto metodi vari per precipitare dai liquidi stessi le sostanze attive e determinarne la quantità. Anche l'E.T.F. di Finzi (11) è preparata dal terreno di coltura di B. Koch.

Le proteine estratte dal terreno, da noi usate per il saggio allergometrico (MDC terr.), si sono dimostrate adatte alle prove cutanee, tanto per la loro forte attività e specificità, quanto perchè le diverse preparazioni di esse da noi successivamente adoperate si sono dimostrate provviste di potere tubercolinico eguale, condizione indispensabile per ogni ricerca allergometrica comparativa da compiersi in tempi e luoghi differenti.

In precedenti pubblicazioni [Daddi (12), Daddi e Morellini (13)], abbiamo discusso il significato dell'allergia tubercolare, i metodi usati per stabilirne il grado di intensità nei singoli individui (accennando particolarmente ai procedimenti di Lierbemeister e di v. Groer) e le deduzioni di indole clinica che potevano essere tratte da un adeguato esame allergometrico, affermandone la vantaggiosa applicazione diagnostica anche nell'adulto.

Potemmo asserire fra l'altro:

1) L'uso di sostanze ad elevato e costante potere tubercolinico permette di individuare con notevole esattezza il grado di reattività allergica cutanea nei singoli individui;

2) Gli individui allergici senza malattia tubercolare in atto hanno una reattività cutanea specifica nettamente inferiore a quella degli individui malati di una qualsiasi forma di tubercolosi: perciò il saggio allergometrico può avere valore diagnostico anche nell'adulto.

Per la vasta esperienza fatta in seguito possiamo oggi confermare e precisare le nostre conclusioni di allora.

Riportiamo brevemente la tecnica che noi usiamo nel saggio allergometrico:

Il saggio allergometrico si esegue abitualmente nei due terzi superiori, in punti differenti, della faccia palmare degli avambracci mediante l'iniezione intradermica contemporanea di diluizioni scalari di MDC terr. Per ogni avambraccio si praticano 4 iniezioni di cc. 0,10, cominciando distalmente con il controllo e le diluizioni più elevate. La lettura delle reazioni viene fatta dopo 48 h. e si considerano positive quelle che presentano una papula del diametro massimo di almeno mm. 8.

Il grado di reattività dei singoli individui viene fissato alla diluizione massima di MDC. terr. (cioè la quantità minima di questo) in grado di dare reazione positiva dopo 48 h.

Per i nostri saggi abbiamo abitualmente impiegato la seguente scala di diluizioni; solo eccezionalmente siamo ricorsi a concentrazioni maggiori o minori di queste:

MDC ter. mgr. 1/50	in cc. 1	1/1000	in cc. 1	1/10.000	in cc. 1	1/100.000	in cc. 1	1/1.000.000	in cc. 1
1/100	»	1/2500	»	1/25.000	»	1/250.000	»	1/2.500.000	»
1/500	»	1/5000	»	1/50.000	»	1/500.000	»	1/5.000.000	»

Poichè in ogni diluizione si iniettano intradermicamente cc. 0,10 la quantità di MDC terr. che viene effettivamente in contatto con l'organismo è dieci volte inferiore a quella delle singole diluizioni. Devesi far presente che, una volta orientati sui gradi di reatti-

vità più comuni per i singoli gruppi di soggetti in esame, non occorre in ciascuno di questi praticare l'iniezione di tutte le diluizioni. ma si può cominciare iniettando quelle che si ritiene possano mettere in evidenza la reattività massima, salvo ad estendere opportunamente il saggio in caso di necessità. Ad esempio nei tubercolosi per la prima serie di intradermoreazioni si sono adoperate in genere le diluizioni 1/2500, 1.5000, 1/10.000.

Dai molti saggi compiuti su tubercolosi e su individui affetti da malattie non tubercolari o sani, abbiamo potuto desumere il grado di reattività cutanea all'MDC terr. da considerare come limite fra quella dell'allergico non tubercoloso e quella del tubercoloso: come norma generale, le reazioni ottenute alla diluizione 1/5000 testimoniano di una infezione tubercolare attiva. Le reazioni a concentrazioni più forti, da 1/100 fino a 1/2500, sono proprie degli allergici senza malattia tubercolare, mentre quelle a concentrazioni minori (fino ad 1/1.000.000 ed oltre) mettono in evidenza tutta la gamma delle possibili estreme sensibilità dei tubercolosi verso i veleni del B. Koch.

Mentre questa norma ha valore assoluto per gli allergici non tubercolosi, poichè fra questi sono molto rari e sempre sospetti della presenza di focolai attivi i casi di reattività a concentrazioni inferiori a 1/2500 (arrivando al più solo fino da 1/5000 a 1/10.000 al massimo), esiste un certo numero di tubercolosi per i quali la dose minima reattiva di MDC terr. trovasi fra le concentrazioni più forti di 1/2500 (1/500 e più forti ancora): si tratta di soggetti in via di guarigione o in condizioni talmente gravi da essere avviati verso l'anergia. In questi casi il controllo clinico potrà condurre all'esatta interpretazione del saggio allergometrico.

D'altro lato è bene sottolineare il fatto che la reattività degli allergici non tubercolosi, pur non oltrepassando in genere il limite della diluizione 1/2500 e rimanendo anzi per lo più al disotto della diluizione 1/1000, può essere quanto mai diversa da caso a caso. In altre parole, fra gli allergici non tubercolosi si trova una scala di sensibilità ai veleni dei B. K. (o almeno verso alcuni di essi e nel caso verso le proteine MDC terr.), scala che pur essendo circoscritta entro limiti più ristretti di quelli che comprendono le differentissime sensibilità dei tubercolosi, rispecchia evidentemente una serie di attitudini reattive diverse e delle quali sarebbe opportuno indagare le cause, che non sempre sono abbastanza manifeste come nei casi di alterate condizioni cutanee per affezioni esantemiche o distrofiche e di malattia fortemente febbrile o comunque grave.

Seguendo con eccessivi esami clinico-radiologici l'evoluzione della reattività di alcuni di questi individui ed il loro destino si potrebbe forse sorprendere e seguire il progressivo instaurarsi di una malattia tubercolare o viceversa il sopirsi di una sospetta attività di focolai tubercolari, che persistendo ed estendendosi avrebbe potuto trasformarsi in malattia vera e propria. Risultati di siffatta indagine contribuirebbero grandemente a stabilire il giusto valore del saggio allergometrico, allargandone la portata diagnostica anche in stati inizialmente o larvatamente tubercolari. Ricerche in tal senso stanno attualmente compiendosi.

Numerose reazioni comprese fra le diluizioni 1/2500 e 1/5000 sono date da individui tubercolosi in fase di sensibilità decrescente per miglioramento o aggravamento della malattia: le diluizioni 1/2500 ed 1/5000 delimitano quindi una zona di passaggio a reattività con carattere tubercolare.

Schematizzando ai fini diagnostici, si può dire che il saggio allergometrico permette di distinguere tre zone di reattività:

A) una prima zona compresa fra le diluizioni 1/10 e 1/2500, nella quale prevalgono individui allergici non tubercolosi;

B) una seconda ristretta zona compresa fra le diluizioni 1/2500 ed 1/5000 nella quale aumenta il numero dei tubercolosi; anche per alcuni allergici senza segni clinici di tubercolosi che vi rientrano è giustificato il sospetto di infezione tubercolare attiva, magari latente;

C) una terza zona oltre la diluizione 1/5000 nella quale si trovano (salvo rarissime eccezioni e solo fino alla diluizione 1/10.000) esclusivamente individui con processi tubercolari in atto.

Da un esame superficiale di quanto siamo venuti esponendo sembrerebbe che solo una reattività cutanea molto elevata potesse avere valore diagnostico in quanto indice di infezione tubercolare attiva: ciò non corrisponde a verità perchè anche in caso di reattività media o bassa la risposta allergica conserva tutta la sua importanza quando si sappia opportunamente valutarla in rapporto allo stato del paziente.

Naturalmente nell'esito della reazione cutanea sia fra i tubercolosi che fra gli allergici non tubercolosi, possono avere influenza anche le diverse attitudini reattive locali, sia costituzionali, sia acquisite: comunque, in questi casi i segni clinici consentono agevolmente di discriminare il significato delle reazioni cutanee.

La documentazione delle nostre asserzioni trovasi non solo nel lavoro da noi pubblicato con Morellini, ma anche nelle estese ricerche compiute da Spina (14) su pazienti non tubercolosi e su pazienti affetti da malattie esantemiche e da Negri e Margottini (15) su pazienti affetti da tumori maligni.

Vogliamo tuttavia riferire alcuni casi di nostra osservazione molto dimostrativi, nei quali la risposta del saggio allergometrico ha prontamente orientato la diagnosi.

M. M., di a. 40. Entra in Istituto il 20 settembre 1938. Nel maggio 1938 soffrì di una forma febbrile acuta tipo influenzale, che attenuatasi nel corso di una settimana lasciò tosse, espettorato e rialzi termici quotidiani fino a 37,5° C circa. Dopo circa un mese si fece esaminare e gli fu diagnosticata una lesione infiltrativa mediotoracica destra per la quale venne iniziato pneumotorace destro. Nell'agosto comparve una tumefazione alla regione laterocervicale destra. Non essendosi avuto alcun miglioramento delle condizioni del paziente e persistendo la tumefazione al collo, viene ricoverato nel nostro Istituto.

Il paziente è molto dispnoico, con molestissimi accessi di tosse stizzosa che lo lasciano spossato; ha elevazioni febbrili quotidiane fino a 38,5° C.

All'esame clinico si riscontrano i segni di un pnt. destro inefficiente. Alla regione laterocervicale destra si hanno alcune ghiandole ingrossate, molto dure, fuse fra loro, senza accenno a rammollimento, aderenti ai piani profondi, ma non alla cute.

Esame radiologico del torace: a destra; pnt. con aderenze apicali e larga aderenza ascellare; a sinistra reperto normale (v. radiogramma 1).

Espettorato muco-purulento *ripetutamente Koch-negativo* all'esame microscopico.

Orine: tracce di albumina.

Esame emo-cromo-citometrico: niente di notevole. Velocità di sedimentazione: indic e Katz 95. Reazione di Wassermann, negativa. Azotemia 0,42 ‰; glicemia 0,84‰.

In base ai dati clinici e di laboratorio la diagnosi di tubercolosi polmonare apparve subito non sicuramente fondata. Vi era anzitutto lo stato di estrema dispnea del paziente, aggravato dagli accessi di tosse stizzosa, stato

dispnoico sproporzionato all'entità delle lesioni polmonari, se queste fossero state di natura tubercolare. Inoltre, la lesione delle ghiandole cervicali, per la quale dovevasi pensare ad un rapporto causale con la lesione polmonare, non presentava i caratteri delle adeniti tubercolari. Infine, gli esami microscopici ripetuti dell'espettorato, eseguiti anche prima del ricovero, erano sempre stati negativi per il B. Koch.

Mentre era in corso la ricerca batteriologica del B. K. nell'espettorato (ricerca che poi risultò negativa), si praticò l'allergometria con MDC. terr.,

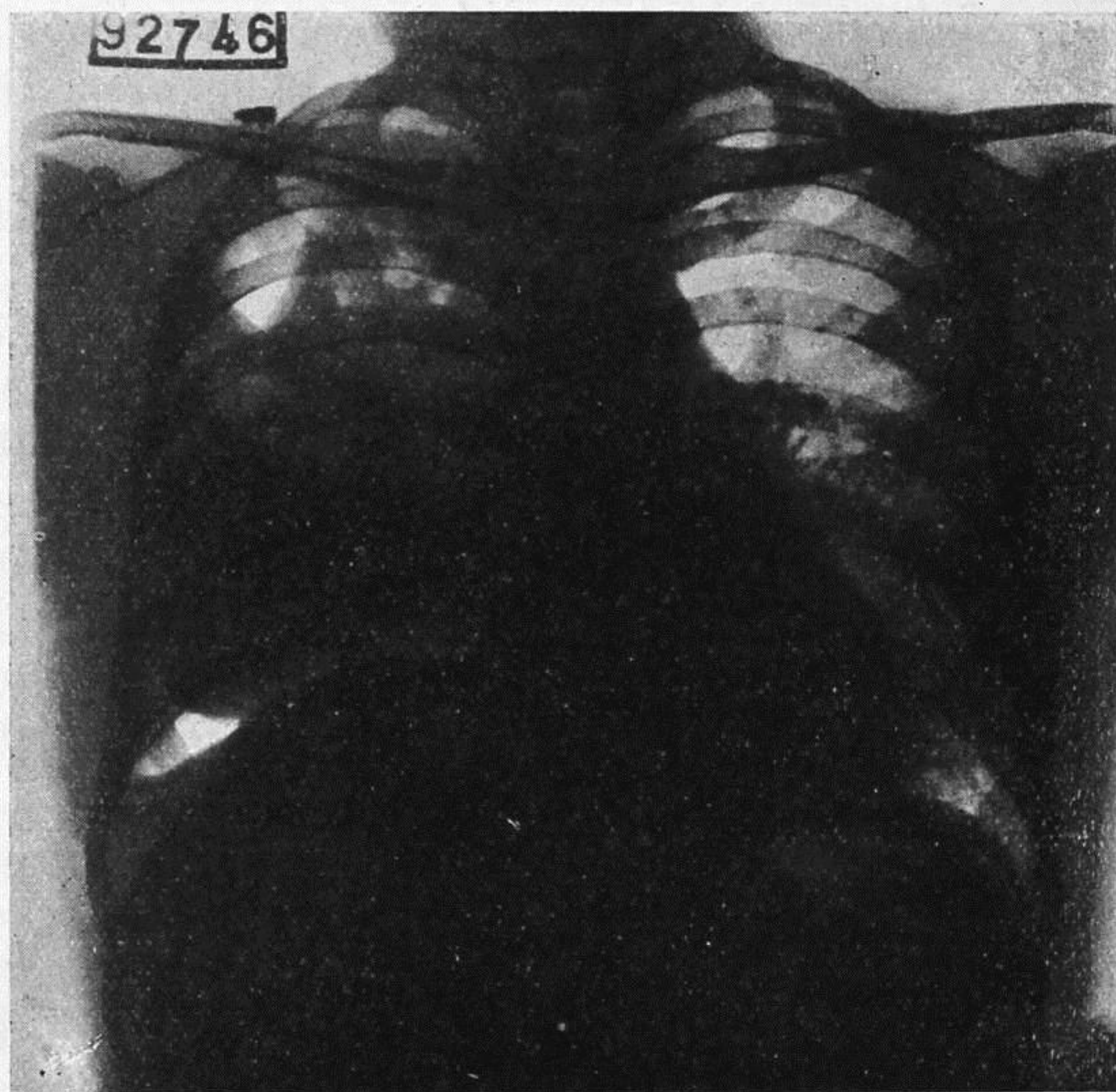



FIG. 1.

che fu *positiva alla concentrazione* 1/50, mentre infiltrazioni polmonari simili a quella presentata dal paziente danno in genere, se sono di natura tubercolare, valori di reattività molto alti.

Questo risultato ci indirizzò decisamente verso le affezioni non tubercolari e si pensò ad un tumore del polmone.

Il paziente, le condizioni del quale si aggravarono rapidamente, sopratutto per le crisi dispnoiche sempre più violente e persistenti, morì il 2 novembre 1938. L'esame necroscopico mise in evidenza un grosso tumore polmonare a partenza dalla regione ilare con metastasi nelle ghiandole mediastiniche. L'esame microscopico dimostrò che le ghiandole laterocervicali di destra erano state colpite da metastasi del tumore.

Nel caso brevemente riferito l'esame allergometrico dette rapidamente un elemento prezioso alla diagnosi, contribuendo ad eliminare l'ipotesi di una affezione tubercolare in atto. Parliamo di contributo alla diagnosi e non di fattore decisivo della medesima, perchè il saggio allergometrico, come spesso accade nelle nostre prove di accertamento si richiede un'esatta valutazione dei suoi risultati in rapporto a tutto il quadro clinico offerto dai singoli pazienti esaminati. Ciò ha specialmente valore nei casi nei quali si abbia una reattività

bassa rivelata solo dalle concentrazioni più forti di 1/2500 mmgr. di MDC terr., poichè come abbiamo detto, anche la reattività di un certo numero di tubercolosi può per vari motivi essere bassa.

Talora si ha l'associazione di malattie tubercolari con altre affezioni e questa eventualità può influenzare la reattività tubercolinica (e quindi il saggio allergometrico) in due sensi opposti: o elevando la reattività alla zona di quelle tubercolari, se l'infezione tubercolare prevale, o riducendola anche ai gradi più bassi, se l'infezione tubercolare ha solo una parte secondaria nell'associazione morbosa.

Il caso seguente serva a dimostrare la prima di queste due possibilità.

M. S., a. 22, entra in Istituto per accertamento con sospetto di bronchiettasie alla base del polmone destro. Individuo in condizioni generali discrete, apirettico; emette circa 50-60 cc. di espettorato leggermente fetido al giorno. All'esame clinico si rileva ipofonesi della base di destra con fremito vocale tattile ridotto e rantoli a medie e grosse bolle. Esame radiologico: innalzamento del diaframma destro con opacamento del polmone che si estende fino alla base del margine superiore della nona costa posteriormente; a sinistra reperto normale. L'esame broncografico mette in evidenza bronchiectasie basilari a destra.

L'esame allergometrico dà reattività ad 1/250.000. Si formula il sospetto di lesioni tubercolari concomitanti a quelle bronchiectasiche, sospetto avvalorato dall'esame bacteriologico dell'espettorato mediante coltura e inoculazione in cavia, che dimostra la presenza di B. Koch.

Si diagnostica quindi l'associazione di bronchiectasie con tubercolosi della base del polmone destro. Dopo tre mesi alla base del polmone destro si forma un'area cavitaria di notevole dimensione e l'espettorato diventa positivo per il B. Koch anche all'esame microscopico, confermando così l'esistenza di una lesione tubercolare attiva.

Nel caso M. S. nel quale le bronchiectasie hanno costituito il punto di attacco per una infezione tubercolare, che si è poi in breve tempo estesa divenendo la malattia principale, il saggio allergometrico ha precocemente svelato l'attività dei processi tubercolari, che andavano acquistando sempre maggiore importanza favoriti e mascherati dall'affezione bronchiectasica.

La possibilità che, nonostante la presenza di lesioni tubercolari attive, la reazione tubercolinica sia molto bassa per l'associazione di un'altra malattia più grave, è abbastanza frequente e nella massima parte dei casi banale, perchè non pone alcun problema diagnostico; si tratta di tutti quei tubercolosi nei quali sopravviene un'affezione acuta, clamorosa, facilmente identificabile, cui si può senza difficoltà attribuire l'abbassamento della reattività tubercolinica.

Ma non sempre però, l'abnormente bassa reattività tubercolinica in un individuo con lesioni tubercolari ha cause così evidenti ed allora i risultati del saggio allergometrico possono essere il movente di un più completo ed accurato esame clinico che può portare a conclusioni inattese, come il caso S. S. che adesso esporremo.

S. S., a. 57, entra in Istituto il 9 maggio 1940. Il 1° febbr. 1940 nel corso di una affezione febbrile diagnosticata come influenza, fu colto da un dolore violentissimo all'emitorace destro nella regione ascellare, con repentino aumento della temperatura. Rimase a letto per alcuni giorni, fino a quando la temperatura scomparve ed il paziente riprese le sue occupazioni. Il 5 marzo cominciò di nuovo ad avere febbre pomeridiana fino a 37.5° C.; si rimise a letto ed il 13 aprile ebbe sputi ematici ripetutisi nei giorni successivi: fattosi fare una radiografia gli venne diagnosticata una lesione polmonare destra di sospetta natura tubercolare.

All'ingresso in Istituto il paziente si presenta in condizioni generali scadenti, febbricitante (37,5-38,5° C.) con molta tosse ed espettorato abbondante spesso striato di sangue con tendenza a disporsi a tre strati.

All'esame clinico dell'apparato respiratorio si nota: a destra una diminuzione del respiro su tutto l'ambito con aumento del fremito vocale tattile, nei due terzi superiori, sia anteriormente che posteriormente, ove esiste anche una ipofonesi particolarmente accentuata in avanti verso l'ascellare anteriore, nella quale zona il respiro è ancora più diminuito e si odono piccoli rantoli secchi sotto tosse. Niente di notevole a carico del polmone sinsitro e degli altri organi.

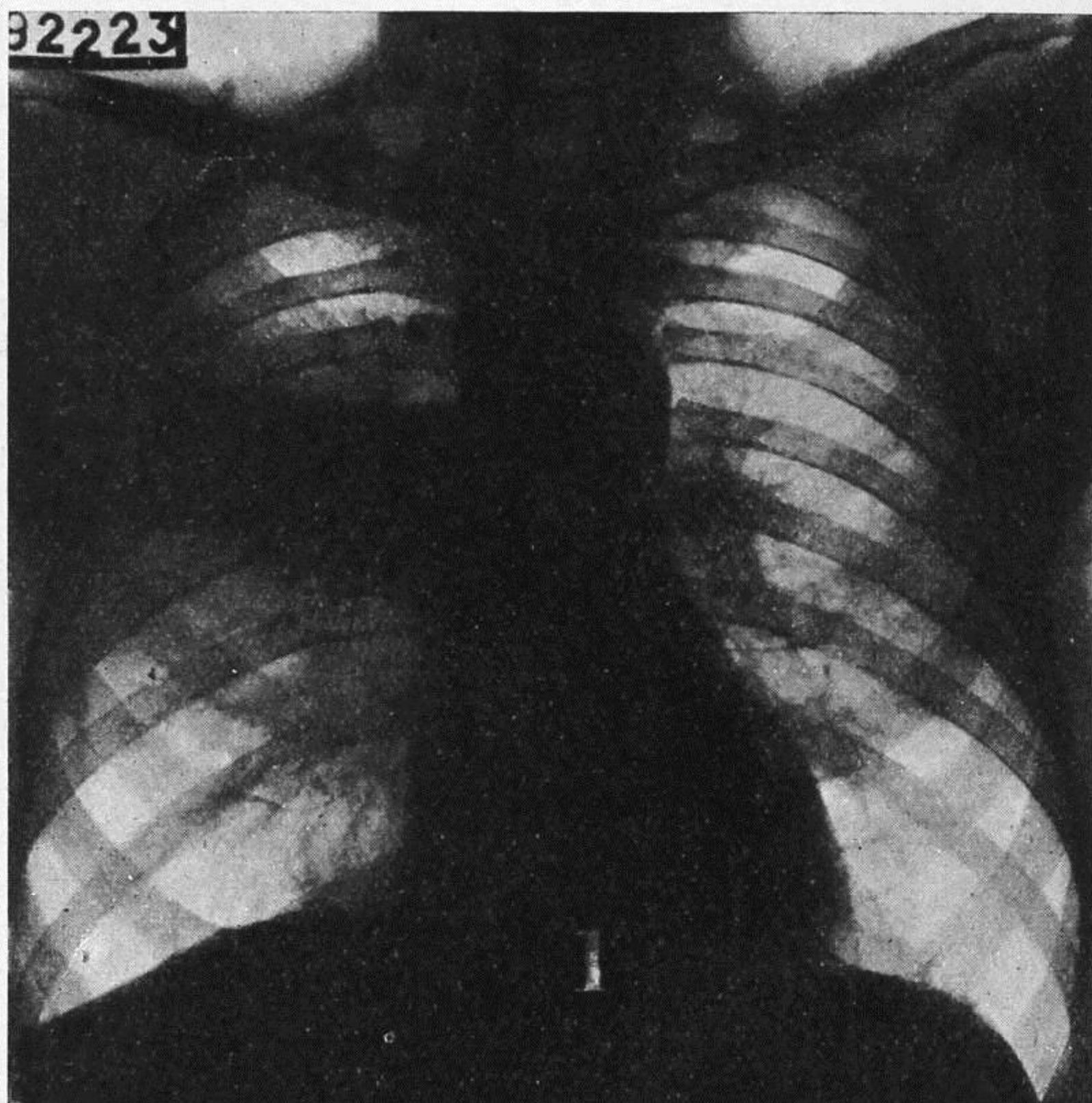



Fig. 2.

Esame radiologico del torace: nulla allo scheletro. A destra opacamento del terzo medio, a banda trasversale, sfumato verso il basso. Nulla a sinistra, diaframma appiattito a destra, regolare a sinistra. Mediastino in sede (v. radiogramma 2).

L'esame stratigrafico mostra che l'opacamento del terzo superiore di destra è a tutto spessore, con limite inferiore netto e superiore sfumato, senza aree cavitarie.

Ricerca microscopica del B. K. nell'espettorato *negativa*.

Orine: n. n.

Glicemia: 0,50 ‰.

Azotemia: 0,38 ‰.

Esame emocromocitometrico: globuli gl. rossi 3500, gl. bianchi 15.000.

Formula leucocitaria: nulla di notevole.

Velocità di sedimentazione: indice di Katz 53,5.

Reazione di Wassermann: negativa.

Data l'assenza di b. Koch nell'espettorato e la netta delimitazione inferiore dell'ombra radiologica si pensa ad una raccolta interlobare e si tenta il pneumotorace, ripetute volte, senza riuscirvi. Si procede allora a punture esplorative del polmone, dalle quali si ottengono solo pochi cc. di un liquido sieroemorragico, senza particolari caratteristiche microscopiche.

Si pratica l'allergometria con MDC. terr. che risulta *positiva solo con la diluizione* 1/50.

L'espettorato si va facendo più abbondante fino a cc. 200 al giorno. Si avanza l'ipotesi di una affezione non tubercolare del polmone: o ascesso a sede periscissurale o tumore del polmone.

Per l'ascesso, oltre lo stato febbrile grave, la presenza di una discreta leucocitosi e

l'abbondante espettorato, deponeva l'insorgenza brusca della malattia iniziatasi con un dolore puntorio all'emitorace destro. Però, l'esame batteriologico dimostra che il liquido emorragico prelevato dalla zona polmonare lesa mediante puntura esplorativa profonda non contiene germi piogeni, essendo state negative le inoculazioni in topolino e le semine in aero ed anaerobiosi sui terreni comuni ed al sangue.

Il 16 luglio 1940 si ha la *risposta positiva della ricerca batteriologica del B. Koch* in uno dei liquidi emorragici estratti con puntura del polmone: risultarono negativi contemporaneamente i ripetuti esami batteriologici per il B. Koch sull'espettorato. D'altro lato, l'esame istologico dell'espettorato non rivela elementi cellulari particolari. *La reazione cutanea rimane tuttora positiva solo alla diluizione* 1/50.

Questo dato avrebbe potuto indurre a considerare come dimostrata la natura tubercolare della lesione polmonare; tuttavia, in base al contrasto tra la reattività tubercolinica bassissima anche all'inizio della malattia e l'estensione delle lesioni ed avendo escluso l'esistenza di un ascesso, si persiste nell'*ipotesi di un neoplasma polmonare*, pur ammettendo, dato il reperto batteriologico di B. Koch nel puntato polmonare, l'associazione con lesioni tubercolari. Si suppone che queste lesioni tubercolari del polmone siano non aperte e di scarsa entità perchè, come abbiamo detto, le ripetute ricerche batteriologiche del B. K. nell'espettorato risultarono negative.

Le condizioni si aggravano rapidamente e il paziente muore il 20 agosto. Alla necroscopia si riscontra un tumore con punto di partenza ilare e diffusione infiltrante verso la periferia, rammollito nella zona centrale.

L'esame microscopico conferma l'esistenza di un cancro del polmone a cellule polimorfe, in mezzo al quale, in alcune zone, si trova un tessuto tubercolare.

L'importanza e l'attendibilità del saggio allergometrico appaiono chiari dall'esposizione del caso S. S.: nonostante un quadro clinico che per molti aspetti avrebbe potuto essere quello di una lesione tubercolare, nonostante il reperto di b. Koch nel materiale prelevato con la puntura nella zona polmonare lesa, la reattività tubercolinica che era fin dall'inizio e si mantenne in seguito sempre bassissima, fece sorgere il sospetto dell'esistenza anche di un'altra grave malattia di natura non tubercolare.

Il saggio allergometrico praticato in tempi successivi in uno stesso individuo serve bene anche a misurare le modificazioni cui può andare incontro la reattività alla tubercolina in circostanze varie. Ricordiamo solo, a questo proposito, in quanto eseguite con la nostra tecnica e con le stesse sostanze da noi adoperate, le ricerche di Conforto (16) sulle oscillazioni delle reattività tubercolinica nei periodi mestruali e di Scartozzi (17) (che concordano con quelle recenti di Bonsdorff) (18) il quale ha osservato come gli interventi operatori provochino nei tubercolosi una notevole caduta della reattività tubercolinica contrariamente a quanto si verifica negli operati non tubercolosi.

RIASSUNTO.

Il saggio allergometrico da noi eseguito con prodotti altamente cutireattivi e purificati (MDC terr.) ha permesso di distinguere due zone principali di reattività: nell'una a reattività elevata si trovano quasi esclusivamente casi con tubercolosi attiva; nell'altra a reattività nettamente inferiore e fino all'anergia, si aggruppano gli allergici non tubercolari ed alcuni tubercolosi con scarsa reattività o perchè in via di guarigione o per forte peggioramento. Esiste, inoltre, una terza ristretta zona di reattività intermedia nella quale si trovano tanto individui tubercolosi quanto allergici non malati. Il saggio allergometrico, perciò, correttamente eseguito ed interpretato in rapporto al quadro clinico offerto dai singoli pazienti, senza esagerarne ma anche senza sottovalutarne

l'importanza, può contribuire utilmente e validamente ad orientare la diagnosi, come risulta da alcuni casi riferiti nella presente nota.

BIBLIOGRAFIA

1) Cattaneo, Mariani. Arch. Sc. Biol., vol. 24, 193, 1938. - Ann. Ist. Forlanini, vol. III, 319, 1939.
2) Id. Ann. Ist. Forlanini, vol. IV, 238, 1940.
3) Cattaneo, Morellini, Mariani. Arch. Patol. Clin. Med., vol. XXI, 45, 1940.
4) Mingazzini. Ann. Ist. Forlanini, vol. III, 921, 1939.
5) Mariani, Mingazzini. Ann. Ost. Ginec., vol. III, 323, 1940.
6) Morelli, Daddi, Cattaneo. Ann. Ist. Forlanini, vol. I, 1, 1937.
7) Daddi, Panà. Ann. Ist. Forlanini, vol. V, 1940.
8) Petragnani. Atti R. Acc. Fisiocr. Siena, 25 giugno 1926.
9) Boquet, Sandor. C. r. S. Biol., t. 124, 99, 1936.
10) v. Deinse. C. R. S. Biol., t. 131, 185, 1939.
11) Finzi. Rendiconti R. Acc. Lincei, Roma, luglio 1929.
12) Daddi. *Il bacillo di Koch*. Edit. Cappelli, Bologna, 1938.
13) Daddi, Morellini. Ann. Ist. Forlanini, vol. II, 912, 1938.
14) Spina, in corso di pubblicazione.
15) Negri, Margottini, in corso di pubblicazione.
16) Conforto. Ann. Ist. Forlanini, vol. I, n. 12, 1937.
17) Scartozzi. Giorn. Batt. Immunol, in corso di pubblicazione.
18) Bonsdorff. Acta tbc. Scand., vol. 13, 383, 1939.

III

Istituto di Patologia Medica e Metodologia Clinica
della R. Università di Pavia
Direttore: Prof. P. Introzzi

Contributo alla terapia dei disturbi circolatori periferici con l'ormone follicolare.

Dott. Paolo Larizza, Assistente

La quantità di sangue che affluisce nell'unità di tempo in un determinato distretto vascolare varia, com'è noto, a seconda delle esigenze funzionali del momento, ed è regolata in maniera tale, che in ogni organo esistano costantemente, quale che sia la fase della sua attività, le condizioni optimali per lo svolgimento delle sue funzioni, vale a dire sufficiente apporto di materiali nutritizi, plastici ed energetici, e rapido allontanamento dei prodotti del suo catabolismo.

Tale complessa e fine regolazione dell'irrorazione sanguigna dei vari organi ed apparati è la risultante dell'armonica azione e correlazione di fattori diversi: vasali, ambientali, nervosi ed endocrini. Tralasciando di prendere in considerazione i primi, noi fermeremo la nostra attenzione solo sulla parte che spetta ai meccanismi neuro-ormonali nella regolazione della motilità vasale.

La nozione della duplice innervazione dei vasi da parte del simpatico e del parasimpatico, agente nel senso della costrizione l'uno, della vasodilatazione l'altro, ha sembrato in un primo tempo fornire la spiegazione di ogni fenomeno vasomotorio. Secondo questa concezione le varie sindromi cliniche di alterata circolazione periferica, intendendo tale termine nel senso di Ratschow,

non sarebbero che l'espressione del turbato equilibrio tra l'uno e l'altro sistema, equilibrio che solo conferisce ai vasi il loro tono normale.

Ma, a parte la considerazione che le nostre idee sull'antagonismo funzionale tra sistema nervoso simpatico e parasimpatico non sono oggi più così rigide e schematiche come un tempo (Lunedei), sta di fatto che, se sull'esistenza di fibre vegetative simpatiche vasali non si eleva più alcun dubbio, sulla presenza di fibre parasimpatiche mancano ancora, ove si faccia eccezione per alcuni territori (lingua, ghiandole sottomascellari, mucosa laringea, genitali esterni) sicuri dati anatomici per cui è sopratutto sulla base di ben controllate esperienze fisio-farmacologiche che tale duplicità d'innervazione vasale viene oggi generalmente ammessa. Non mancano tuttavia autori, secondo i quali non esisterebbero dei veri e propri nervi vasodilatatori, la vasodilatazione essendo un fenomeno passivo dovuto semplicemente alla inibizione dei centri vasocostrittori ed alla cessazione quindi degl'impulsi tonici che da essi costantemente si trasmettono ai vasi (Ipsen).

Comunque ciò sia, esista o no in senso anatomico tale dualismo d'innervazione vasale, o si tratti semplicemente del diverso modo di reagire di uno stesso ordine di fibre nervose a stimoli diversi, si ammetta nel primo caso oppur no l'antagonismo funzionale con tutte le limitazioni volute dalle ricerche più recenti, quello che dal punto di vista pratico interessa è che la motilità vasale si compie come se fosse effettivamente regolata da una duplice ed antagonista innervazione. Piuttosto è da osservare che la stessa regolazione nervosa del tono vasale è a sua volta influenzata sicuramente da fattori umorali e si estrinseca, secondo talune vedute, attraverso l'intermediario di sostanze chimiche, e che appunto a tali meccanismi di ordine chimico si tende oggi ad attribuire, nella regolazione dei fenomeni vasomotori, un'importanza predominante e comunque molto più grande di quanto non si sia fatto nel passato. L'asserzione perciò, che il sistema vascolare è, com'è stato detto, la vittima innocente della sua innervazione (Layani), è vera solo fino ad un certo punto, perchè ad es., tra sistema neuro-vegetativo e ghiandole a secrezione interna esistono, com'è noto, delle correlazioni funzionali così intime e molteplici da farne dal punto di vista fisiologico un unico sistema inscindibile, il sistema neuro-endocrino-vegetativo. In effetti le ghiandole a secrezione interna costituiscono gli elementi regolatori più importanti del sistema neuro-vegetativo.

Tra gli autori, che per primi richiamarono l'attenzione sull'importanza del sistema endocrino nella regolazione della motilità vasale, meritano particolare menzione L. Lévi e Rotschild, i quali nei loro lavori sulla fisiopatologia della ghiandola tiroide descrivono delle turbe vaso-secretorie e trofiche in rapporto con uno stato d'ipofunzione della tiroide stessa, turbe che regrediscono notevolmente con un'appropriata opoterapia tiroidea.

Del resto l'esperienza clinica aveva, ancor prima di questi autori, dimostrato la frequenza e la gravità delle manifestazioni cardio-vascolari negli stati di tireotossicosi e richiamato con questo l'attenzione sugli effetti che i prodotti della secrezione tiroidea esplicano sul sistema cardio-vascolare, vasi periferici inclusi. Ma la tiroide non è la sola e forse neppure la più importante ghiandola a secrezione interna che intervenga nella regolazione della circolazione periferica.

Tra i vari ormoni circolanti nel sangue si può affermare che tutti dal più al meno ingranano in tale regolazione, anche se non per tutti appare chiaro il meccanismo di azione. L'esempio più caratteristico ci è offerto dall'adrenalina, che, per le sue tipiche attività, può considerarsi come l'ormone

circolatorio per eccellenza. Il suo punto di attacco sembra essere costituito dalle arteriole, dove l'adrenalina agisce in maniera antagonista all'acetilcolina. Analogamente all'adrenalina agisce la vasopressina (ormone capillare di Krogh), la quale però pare che esplichi la sua azione a livello dei capillari, ove il suo antagonista chimico è rappresentato dall'istamina. Particolare importanza spetta, soprattutto per le applicazioni terapeutiche che ne sono derivate, alla callicreina od ormone vasodilatatore di Frey e Kraut. Tale ormone è stato per la prima volta isolato dall'urina, ma in seguito trovato anche nel sangue, nella saliva e soprattutto nel pancreas, il quale ultimo lo contiene in quantità così elevate da essere giustamente considerato come la sorgente principale di sua produzione nell'organismo. Il meccanismo d'azione della callicreina è tuttora molto discusso. Sembra tuttavia che la sua azione ipotensiva sia essenzialmente dovuta alla dilatazione dei vasi della periferia (cute e muscolatura), nonchè dei polmoni, del cervello e del cuore.

Per quanto si riferisce alle ghiandole sessuali, affatto recente è l'acquisizione che anche i prodotti della loro secrezione hanno da svolgere importanti funzioni nella regolazione del circolo periferico, tanto che le nostre conoscenze su questo argomento sono tuttora frammentarie ed incerte e mancano del conforto di sicuri dati sperimentali. Eppure, anche a prescindere dall'iperemia della mucosa uterina e dalle emorragie mestruali determinate dall'azione a distanza dell'ormone follicolare, non erano sfuggiti agli antichi osservatori altri fenomeni tendenti a dimostrare gli stretti rapporti tra le varie fasi dell'attività dell'ovaio e lo stato dei vasi periferici. Così è cosa nota da tempo che durante il periodo mestruale molte donne dimostrano una marcata tendenza alle emorragie, che spesso in esse si riscontrano segni di diminuita resistenza capillare, che nella fase premestruale esiste uno stato d'iperemia in tutti gli organi del bacino e che anche i vasi della cute si dimostrano costantemente dilatati, così come O. Mueller ha potuto rilevare direttamente con ricerche capillariscopiche. Si pensi inoltre alle turbe vasomotorie facili a riscontrarsi nel periodo della menopausa e si converrà facilmente con O. Mueller, che la follicolina rappresenta senza dubbio una sostanza vasoattiva, la cui importanza nella pratica non dovrebbe essere nè disconosciuta nè sottovalutata.

Data la stretta affinità chimica con la follicolina si potrebbe ritenere per analogia che anche l'ormone testicolare debba essere dotato di proprietà vasoattive. D'altra parte è ormai dimostrato come anche l'uomo elimina costantemente con le urine sostanze estrogene. Non è per conseguenza facile stabilire, dal punto di vista clinico, se la tendenza all'emorragie, quale si osserva con sufficiente frequenza nella pubertà anche nei ragazzi (Jürgens), sia determinata dalla follicolina o dalla maggiore produzione di ormone testicolare.

Con questo non si esauriscono le osservazioni di ordine puramente clinico sulle interferenze degli ormoni sessuali nella regolazione delle funzioni motorie dei vasi periferici. In altra luce si appalesano tali correlazioni, quando si ponga mente che esistono varie sindromi di alterata circolazione periferica che prediligono l'uno piuttosto che l'altro sesso, tanto che per alcune si potrebbe parlare di una vera specificità di sesso. Così è cosa nota che l'acrocianosi è una malattia della pubertà, che colpisce di preferenza il sesso femminile (13 donne e 7 uomini nella casistica di Layani, 6 donne ed 1 uomo in quella di Cassirer), e che nella quasi totalità delle donne affette da questa malattia sono regolarmente dimostrabili turbe della funzione ovarica, alle

quali è stata anzi attribuita (Marañon) la più grande importanza nel determinismo patogenetico della malattia. Anche nelle osservazioni di Layani, che allo studio dell'acrocianosi ha portato contributi fondamentali, le irregolarità mestruali sono, si può dire, la regola e dominano talora completamente il quadro clinico, anche se, dal punto di vista della patogenesi, per tale autore non si tratta di una pura insufficienza ovarica, bensì di una complessa insufficienza pluriglandolare a sfondo prevalentemente ipofisario. Anche la malattia di Raynaud preferisce il sesso femminile (63 % secondo la casistica di Cassirer, 72 % secondo quella di Castellino e Cardi); ma dove l'importanza del sesso appare veramente decisiva è nella gangrena spontanea giovanile, altrimenti nota sotto il nome di Buerger, tromboangioite obliterante, endoarterite obliterante. Qui tutte le statistiche dimostrano in maniera inequivocabile che la malattia colpisce quasi esclusivamente individui di sesso maschile tra il 18° ed il 45° anno di vita (Ratschow): 2 donne su 500 casi secondo la statistica di Buerger, una su 120 secondo Koyanos, 10 su 700 secondo Horton e Brown, 2 su 1200 secondo Silbert.

Del resto non mancano neppure ricerche sperimentali in favore della grande importanza che ha il sesso nel determinismo di molte alterazioni circolatorie periferiche. Maggi ad es. ha potuto dimostrare che con gl'innesti ripetuti nel sottocutaneo di frammenti di ghiandola surrenale si ottengono nel coniglio alterazioni dell'albero vasale paragonabili, almeno sino ad un certo punto, a quelle che si riscontrano nell'uomo nella gangrena spontanea giovanile. Ora i reperti più dimostrativi si riferiscono, secondo detto autore, agli animali di sesso maschile, in cui si hanno alterazioni vasali, arteriose e venose più o meno intense, ma sempre assai nette, mentre nelle femmine reperti indubbi furono osservati solo rare volte.

Indagando più profondamente la ragione di tale diversità di comportamento, Maggi ha potuto constatare che la castrazione non impedisce per nulla nei maschi l'insorgenza delle lesioni vascolari, provocabili con gl'innesti ripetuti di surrene, mentre viceversa animali di sesso maschile castrati cui s'innestino frammenti di ovaia si comportano di fronte all'ipersurrenalismo sperimentale come gli animali di sesso femminile, vale a dire presentano solo scarse alterazioni vasali o non ne presentano affatto.

Ricorderemo infine come Edens ha da tempo richiamato l'attenzione sulle strette affinità chimiche e strutturali esistenti tra ormoni sessuali (follicolina ed androsterone) da una parte e digitalina e strofantina dall'altra e con questo, sulla possibilità che tali ormoni rappresentino delle sostanze vaso-attive, capaci di esplicare nell'organismo azione regolatrice su tutto il sistema cardiocircolatorio.

La conclusione delle osservazioni cliniche, che abbiamo brevemente passato in rassegna, è che le alterazioni delle ghiandole a secrezione interna, gonadi in prima linea incidono profondamente nel determinismo di molte sindromi di alterata circolazione periferica (*) e che in alcuni di questi quadri morbosi è dimostrabile, se non una vera e propria specificità di sesso, una marcata predilezione a colpire individui dell'uno piuttosto che dell'altro sesso, tanto da far pensare che l'ormone sessuale del sesso opposto rappresenti una

(*) Il termine di alterazioni circolatorie periferiche va inteso nel senso di Ratschow: vanno intese cioè sotto tale designazione alterazioni circolatorie che insorgono in corrispondenza di regioni in cui esistono, già normalmente, condizioni sfavorevoli di circolo ed il cui carattere distintivo, che permette di differenziarle dalle alterazioni circolatorie periferiche dovute ad un'insufficienza del sistema cardio-vascolare, è quello di essere almeno apparentemente **localizzate**.

specie di protezione. Sulla base di tali presupposti appaiono quindi perfettamente giustificati i tentativi di opoterapia sessuale instaurati recentemente nel trattamento delle turbe circolatorie periferiche, tentativi ormai non più isolati che, stando ai isultati finora comunicati, sembrano destinati a diventare il metodo curativo di elezione di molte almeno delle sindromi vasomotorie.

***

Fatta eccezione di sporadiche osservazioni, passate peraltro generalmente inosservate, si può dire che le prime esperienze sistematiche sull'uso degli ormoni sessuali nel trattamento dei disturbi circolatori periferici rimontano agli ultimi 3-4 anni, e sono stati soprattutto i lavori clinici di Teitge e di Hitzenberger e quelli clinici e sperimentali di Ratschow e Collaboratori che hanno suscitato il più vivo interesse sull'argomento.

È doveroso tuttavia ricordare come anche in questo campo non siano mancati i precursori. A Schlesinger attribuisce infatti Hitzenberger il merito di avere fatto per il primo il tentativo di usare estratti ovarici nelle affezioni vascolari periferiche. Se i risultati conseguiti da tale Autore furono poco incoraggianti, lo si deve forse alla scarsa attività dei preparati adoperati.

Lo stesso tentativo venne fatto, ma in via del tutto fortuita, da Snapper in una donna la quale presentava contemporaneamente turbe mestruali e manifestazioni acrocianotiche. Al fine di correggere le prime, l'A. sopracitato istituì un trattamento con preparati ovarici ed assistette con sorpresa, accanto al regolarizzarsi dei flussi mestruali, al progressivo regredire dell'acrocianosi.

Un'osservazione parimenti interessante è quella di Sicard (1927), il quale riferisce di avere iniettato quotidianamente e per una diecina di giorni 10 cc. di sangue totale di donna e 4-5 g. di estratto ovarico ad un giovane russo affetto da gangrena spontanea degli arti inferiori, notandone un rapido e deciso miglioramento. In senso egualmente favorevole si esprimono Baecke (1927) e Perlow (1933), i quali in vari soggetti affetti da morbo di Buerger sottolineano i benefici effetti che conseguono alla somministrazione di estratti ovarici e di follicolina. Nel 1935 Champy comunicava all'Accademia di Medicina di Parigi di avere ottenuto mediante prolungato trattamento con follicolina la guarigione clinica in due casi di gangrena spontanea giovanile. La ragione principale, che aveva indotto l'autore a questo tentativo terapeutico, era stata la constatazione dell'assoluta mancanza di follicolina nell'urina dei pazienti affetti da tale malattia. Secondo Champy infatti gli ormoni genitali avrebbero un carattere ambosessuale ed esisterebbero, sia pure in proporzioni molto diverse, negli individui dell'uno e dell'altro sesso. La scomparsa dell'ormone del sesso opposto non sarebbe senza effetti per l'organismo, chè anzi, per rimanere nel campo della malattia di Buerger, si dovrebbe appunto cercare in tale circostanza la ragione, per cui la malattia colpisce quasi esclusivamente individui di sesso maschile.

Nello stesso 1935, in una breve comunicazione alla Società Lombarda di Medicina, Fieschi riferiva i benefici effetti ottenuti con la terapia follicolinica in quattro ragazze tra i 16 ed i 20 anni, affette da manifestazioni di angiodistonia periferica e richiamava l'attenzione degli studiosi sull'importanza della follicolina nella regolazione del tono vasale. In due di tali casi si avevano fenomeni di spasmo dei vasi retinici con diminuizione del visus, in uno dominavano invece disturbi a tipo di acrocianosi e nel quarto infine si aveva una complessa sindrome spastico-atonica con una probabile componente organica a tipo arteritico a carico degli arti inferiori. In tutti poi dominavano le turbe

della funzione ovarica con mestruazioni scarse, dolorose e con frequenti periodi di amenorrea.

Nel 1937 Hitzenberger e Teitge comunicano quasi contemporaneamente i risultati sorprendenti ottenuti con la terapia follicolinica, protratta per periodi sufficientemente lunghi, in vari casi di tromboangioite obliterante. Per Teitge il trattamento con ormone follicolare è superiore a qualsiasi altro metodo curativo e dev'essere considerato come il trattamento d'elezione di questa malattia. Oltre che nell'endoarterite obliterante, l'ormone follicolare esplica rapida azione curativa anche nell'ulcus cruris ed in varie turbe circolatorie dell'estremità tipo sensazione di dito morto, spasmi vascolari, fenomeno di Raynaud ecc. (Teitge). In modo analogo all'ormone femminile agisce secondo Teitge anche quello maschile. Non si tratterebbe perciò di un'influenza specifica, limitata all'ormone follicolare, bensì di un'azione generica dimostrabile, forse in virtù della stretta affinità chimica tra ormoni sessuali maschili e femminili, anche nell'ormone del sesso opposto.

A partire dalle comunicazioni di Hitzenberger e Teitge l'argomento dell'ormonoterapia sessuale dei disturbi circolatori periferici diventa di attualità ed è oggetto di controllo da parte di numerosi ricercatori. E qui si può affermare che, fatta eccezione per sporadiche osservazioni in cui il trattamento non corrispose (G. C. Dogliotti e Giannini), nella stragande maggioranza dei casi i risultati di Teitge ed Hitzenberger poterono essere largamente convalidati. In varie sindromi di alterata circolazione periferica, per aumentata tendenza allo spasmo o per alterazioni di struttura delle pareti vascolari, Ratschow ha potuto confermare che il trattamento con dosi elevate di ormone follicolare permette di raggiungere la guarigione anche in casi di gravi disturbi circolatori e financo di necrosi locali in maniera molto più rapida ed evidente che con altri mezzi conservativi. Alla stesso conclusione si associa Vogt, il quale estende alla gangrena diabetica il campo di applicazione dell'ormonoterapia sessuale, osservando anche qui benefici risultati. Anche Maggi in 9 casi di gangrena spontanea giovanile, trattati con follicolina, potè constatare una rapida remissione dei dolori ed un notevole miglioramento della sintomatologia clinica, nonchè importanti modificazioni dell'indice oscillometrico. Anche quest'Autore si pronuncia in maniera favorevole al metodo e ne auspica anzi una più vasta applicazione.

La serie delle conferme ai primitivi risultati di Teitge si arricchisce delle accurate osservazioni di Froelich, il quale in numerosi casi di disturbi circolatori periferici di vario tipo ottiene con l'uso degli ormoni sessuali maschili e femminili quasi sempre un netto miglioramento delle manifestazioni cliniche e spesso la guarigione clinica del processo morboso, tanto da poter concludere « che la cura dei disturbi circolatori periferici con preparati ormonici è molto più efficace di ogni altra e merita quindi di essere sperimentata in tutti i casi ». In luogo dell'ormone follicolare generalmente adoperato, Monti e Ferrari riferiscono recentemente (1940) di avere ottenuto con l'uso del propionato di testosterone dei risultati sorprendenti in vari pazienti dell'uno e dell'altro sesso con disturbi circolatori alle estremità.

Infine non mancano osservazioni, secondo le quali anche le sostanze estrogene del commercio, a base di dietildiossistilbene, esplicano dal punto di vista della vasoattività la medesima azione dell'ormone naturale (Cobet, Ratschow e Steckner). Ratschow e Kohnert hanno infatti comunicato (1940) di aver ottenuto con queste sostanze risultati insperati in vari casi di claudicazione intermittente.

L'unica voce discordante nella letteratura è costituita dalle osservazioni di Dogliotti e Giannini, i quali, in cinque casi di acrocianosi associata a sindrome di Raynaud, solo una volta, e precisamente nell'unico individuo di sesso maschile della loro casistica, poterono constatare, in seguito a prolungato trattamento con propionato di testosterone, un rapido e decisivo miglioramento dei disturbi, mentre negli altri casi, ad onta che esistessero notevoli alterazioni della funzione delle gonadi, la terapia ovarica, di cui però gli AA. tacciono le modalità, non avrebbe apportato praticamente alcun beneficio.

Ma intanto il campo di applicazione degli ormoni sessuali, pur rimanendo sempre nel campo dei disturbi circolatori, si allarga. Molte donne, è noto per secolare esperienza, presentano all'epoca della menopausa tutta una serie di manifestazioni cardiovascolari, che vanno dalle semplici vampe di calore alla tachicardia, dai dolori a tipo anginoide agli accessi di emicrania, dalle extrasistoli all'ipertensione arteriosa. L'esame elettrico mette non di rado in evidenza alterazioni dell'elettrocardiogramma che, anche se non sono patognomoniche e costanti, ricorrono tuttavia con una certa frequenza. Ora in tali casi la somministrazione dell'ormone follicolare, nel mentre ha azione curativa sui disturbi soggettivi, determina anche la scomparsa delle alterazioni elettrocardiografiche (Scherf). Questi risultati trovano conferma nelle osservazioni di Zarday, secondo le quali la terapia con ormone sessuale femminile (follicolina) giova negli accessi di emicrania e nei molteplici disturbi della sfera cardiaca (extrasistoli, dolori a tipo anginoide, senso di ambascia e di oppressione precordiale ecc.) che mostrino, com'era nei 4 casi studiati dall'Autore, dei chiari rapporti d'interdipendenza con il ciclo mestruale.

***

Agli univoci successi clinici dell'opoterapia sessuale dei disturbi circolatori periferici non è mancata una base sperimentale. Spetta all'americano Mc Grath il merito di avere per il primo dimostrato con esperienze, divenute ormai classiche, che è possibile impedire o far regredire le manifestazioni necrotiche, quali si hanno in corrispondenza della coda dei ratti albini trattati con dosi tossiche di tartrato di ergotamina (25 mg. pro Kg.), ove agli animali vengano preventivamente o nel corso delle esperienze iniettate forte dosi di follicolina, nelle femmine, e di ormone testicolare, nei maschi, ma che l'ormone femminile non vale a preservare dalla gangrena i ratti maschi, allo stesso modo con cui il propionato di testosterone rimane del tutto inefficace nelle femmine.

Ulteriori indagini di Suzmann, Freed e Prag, che ebbero a servirsi nei loro esperimenti della medesima tecnica di Mc Grath hanno poi dimostrato che nè un'unica dose piccola (1000 U.I.B.) nè un'unica dose elevata (100.000 U.I.B.) di follicolina valgono ad impedire l'insorgenza delle alterazioni trofiche da tartrato di ergotamina e ciò tanto nei topi di sesso maschile che in quelli di sesso femminile. Per contro la somministrazione ripetuta di piccole dosi (500 U.I.B.) di follicolina è sufficiente a proteggere totalmente le femmine dalle alterazioni suddette, mentre risulta affatto inefficace nei maschi.

Secondo detti Autori poi la castrazione di per sè non impedisce nei maschi la gangrena ergotaminica; gli animali castrati vengono però preservati dalla gangrena stessa con la somministrazione ripetuta di ormone follicolare.

Riprendendo ed estendendo tali esperienze Ratschow e Klostermann ne hanno fondamentalmente confermato i risultati. Questi Autori hanno inoltre

osservato, sempre nel ratto bianco, che le femmine castrate sono più sensibili al gynergen, ma vengono da esso egualmente protette se trattate con follicolina, e che questa, che negli animali normali riesce del tutto inefficace, nei maschi castrati vale ad impedire la gangrena.

In ricerche ulteriori Ratschow e Steckner hanno potuto dimostrare che non è necessario ricorrere alle dosi tossiche di tartrato di ergotamina indicate da Mc Grath per ottenere la necrosi della coda del ratto, ma che a tale scopo sono sufficienti dosi infinitamente più piccole (0,5 mg. pro Kg.) e Cobet, Ratschow e Steckner hanno fatto la interessante constatazione che una sostanza sintetica estrogena, il dietildiossistilbene, è capace di preservare dalla gangrena ergotaminica tanto ratti maschi che femmine, mentre come già abbiamo detto, la follicolina agisce solo nelle femmine ed il propionato di testosterone solo nei maschi.

Sul valore delle ricerche sperimentali di Ratschow e Collaboratori ci riserbiamo di tornare più avanti nel commento ai risultati da noi ottenuti. Ricorderemo qui invece, e per ultimo, come in ben documentate e convincenti ricerche sperimentali Steinach, Kun e Peczenik hanno dimostrato che l'ormone follicolare esercita in maniera particolare un'azione iperemizzante, dilatatrice dei vasi cerebrali. Quest'azione ci rende conto, tra l'altro, dei benefici risultati ottenuti con l'opoterapia follicolare in caso di angiospasmi cerebrali.

Dopo quanto abbiamo succintamente esposto crediamo inutile soffermarci ulteriormente a sottolineare l'interesse scientifico e pratico che riveste la questione dell'ormonoterapia sessuale delle sindromi da alterata circolazione periferica. Il metodo è ormai uscito dalla sua fase di empirismo e per quanto, come vedremo, il suo meccanismo d'azione non si possa ritenere definitivamente chiarito, ha il conforto di precise e sicure basi sperimentali.

Ci è sembrato pertanto non privo d'interesse rendere noti i risultati di alcune nostre personali osservazioni, tanto più che, anche prescindendo dalla importanza pratica di tale nuovo metodo di cura, in Italia osservazioni del genere sono fino ad oggi estremamente rare.

Le nostre osservazioni riguardano esattamente quattro casi, di cui uno di morbo di Raynaud, uno di endoarterite obliterante tipo Buerger, uno di spasmo dei vasi retinici, ed il quarto infine di crisi angiospastiche dell'arto superiore sinistro.

Caso I. — G. Angelina, di anni 22, cucitrice, nubile, da Verrua Po. Entra in Istituto il 22-4-1940.

Anamnesi familiare: Madre vivente e sana; padre morto per ascesso appendicolare. Otto tra fratelli e sorelle sono viventi e godono ottima salute. Nulla a carico dei collaterali.

Anamnesi personale remota: Nata a termine da parto eutocico ebbe allattamento materno. Normali i primi atti fisiologici. La p. non ricorda di aver sofferto le comuni malattie esantemiche dell'infanzia, nè altre malattie degne di nota. Mestruò la prima volta a 12 anni. Le mestruazioni furono sin dall'inizio sempre abbondanti e di lunga durata, accompagnate da dolori al basso ventre, tali da costringere la p. a tenere il letto, ed inoltre irregolari nel loro ritmo, presentandosi spesso anche due volte al mese. Per tali abbondanti perdite l'a. cominciò a deperire notevolmente e ad accusare profonda astenia. Un altro disturbo cui la p. è andata e va tuttora soggetta sono i frequenti accessi di cefalea, insorgenti quasi regolarmente tutte le settimane specie in coincidenza con sforzi di applicazione visiva o mentale, come la semplice proiezione di una pellicola cinematografica. Espressamente interrogata, la p. afferma che tali crisi di cefalea non ebbero mai alcun particolare rapporto con il ciclo mestruale e si sono manifestate sempre con la stessa intensità e con lo stesso ritmo. All'età di 16 anni si ebbe, senza alcuna causa riconosciuta, un periodo di amenorrea durato circa 5 mesi, in seguito al quale i flussi mestruali ricomparvero con i primitivi caratteri d'irregolarità e tali tuttora si mantengono.

Negli ultimi anni la p. è andata di frequente soggetta a dolori e tumefazioni articolari vaganti con notevoli disturbi della funzionalità delle articolazioni colpite, per cui è stata spesso costretta a tenere il letto.

Anamnesi personale prossima: I disturbi attuali risalgono all'aprile-maggio del 1939. In tale epoca la p. cominciò ad accusare, oltre ad i soliti disturbi articolari, un molesto senso di formicolio agli arti tanto superiori che inferiori, ma particolarmente intenso e persistente alle mani e sopratutto alle dita. Tale formicolio compariva ad accessi, interessava sempre regioni simmetriche specie agli arti superiori, si manifestava talora spontaneamente, ma spesso in seguito all'immersione delle mani nell'acqua fredda od in coincidenza di condizioni metereologiche particolarmente rigide. Nello stesso tempo la p. notò che le sue mani erano costantemente madide di sudore e che anche ai piedi esisteva notevole grado d'iperidrosi. Ponendo in rapporto tali manifestazioni con i disturbi articolari di cui soffriva, la p. non vi fece caso e non consultò alcun sanitario. Senonchè con l'andar del tempo tale sintomatologia, anzichè regredire, si andò sempre più accentuando, tanto da costringere la p. ad abbandonare il suo lavoro. Inoltre cominciarono a comparire delle crisi dolorose, lancinanti che interessavano simmetricamente tutto l'avambraccio e le mani e sopratutto le dita ad eccezione del pollice, crisi dolorose alle quali la p. trovava qualche sollievo immergendo le mani nell'acqua calda. L'immersione nell'acqua fredda scatenava od esacerbava invece l'accesso doloroso. Gli accessi si manifestavano tanto di giorno che di notte, ma preferibilmente durante quest'ultima, avevano durata varia, da pochi minuti a qualche ora, insorgevano a distanza di tempo variabile l'uno dall'altro, spesso più volte nella stessa giornata, ed andavano progressivamente aumentando d'intensità. La p. riferisce che durante l'accesso doloroso le dita e talora tutta la mano si ricoprivano letteralmente di sudore, diventavano gelide ed assumevano una colorazione violacea. Ricorsa dal proprio sanitario questi le prescriveva delle iniezioni, sulle quali la p. non sa fornire precisi particolari, ma da cui non ebbe a ritrarre alcun giovamento. Perciò aggravandosi sempre più le crisi dolorose, la p. si faceva ricoverare il 19 gennaio 1940 nella Clinica medica di questa Università, ove rimase degente sino al 17 marzo dello stesso anno. In tale periodo le vennero praticate, oltre a varie cure ricostituenti ed antireumatiche, numerose iniezioni di pragmolina. Contemporaneamente fu eseguito un trattamento fisioterapico (diatermia), dal quale però non pare che l'a. ritraesse sensibile miglioramento, perchè dopo quattro applicazioni il trattamento in parola venne sospeso. Negli ultimi giorni di degenza le furono invece praticate sette iniezioni di propionato di testosterone. Sulla dose impiegata la p. però non è capace di fornire precise notizie. In complesso, durante la sua permanenza in Clinica, i disturbi si erano attenuati, le crisi di asfissia locale si erano fatte meno violente e più rare, tanto che la p. venne dimessa notevolmente migliorata. Tuttavia dopo pochi giorni dal suo ritorno a casa, nonostante che la p. si attenesse scrupolosamente alle norme igieniche e medicamentose prescrittele. comparvero nuovamente le crisi dolorose, le quali si ripeterono con violenza ancora più intensa e con ritmo sempre più frequente. Presentatasi nel nostro ambulatorio veniva formulata sulla base dei dati anamnestici la diagnosi di sindrome di Raynaud e s'invitava la p. a farsi ricoverare nel nostro Istituto per più precisi accertamenti diagnostici e per le cure del caso.

Esame oggettivo: Soggetto di costituzione scheletrica regolare, in condizioni generali piuttosto scadenti. Cute e mucose visibili pallide. Nulla di notevole all'apparato respiratorio. Cuore leggermente ingrandito nella sua sezione sinistra con toni netti, puri, ritmici e validi su tutti i focolai di ascoltazione, ad eccezione che sulla punta e sul focolaio anatomico della mitrale dove il 1° tono è parzialmente ricoperto da un rumore di soffio. Addome trattabile su tutti i quadranti. Fegato e milza nei limiti. Sistema uro-genitale indenne. Sistema nervoso centrale integro. Non riflessi patologici. Nulla a carico degli arti inferiori, se si eccettua una modica ipertricosi della regione tibiale anteriore ed una discreta iperidrosi ai piedi. Le mani sono fredde, bagnate di sudore, lievemente cianotiche ed ipotrofiche. Non segni di alterato trofismo cutaneo nè ulcerazioni.

L'esame chimico e microscopico delle urine e delle feci non mette in evidenza elementi patologici. La crasi sanguigna denota un modico grado di anemia (glob. rossi 3.620.000; Hb. 78 %; val. glob. 1,08) con un numero di globuli bianchi normale (6.200) e con formula leucocitaria nei limiti della norma. (Neutrofili 65 %; Linfociti 30 % Eosinofili 2 %; Monociti 3 %). La glicemia a digiuno è normale (1 ‰) e lo stesso l'azotemia (azoto resto 30 mg. %). Anche i valori del calcio e del potassio del siero non si discostano dalle cifre fisiologiche (rispettivamente mg. 10,2 % e 21,5 %).

La cutireazione alla tubercolina è negativa. L'esame del fondo oculare e del campo visivo non rivela elementi patologici. La pressione arteriosa è normale (125/85); quella venosa piuttosto alta (22 cm.).

L'immersione delle mani nell'acqua fredda alla temperatura di 12° provoca ischemia intensa, parestesie alla punta delle dita e, se prolungata, tipici accessi dolorosi. Questi, al pari della cianosi consecutiva, scompaiono o si attenuano sensibilmente facendo immergere le mani in acqua alla temperatura di 40°-42°.

All'esame capillariscopico si osserva un complesso di sintomi spastico-atonici e cioè i capillari appaiono scarsamente irrorati e sottili; in maniera particolare l'ansa arteriosa è appena percettibile, mentre quella venosa è piuttosto dilatata e tortuosa. Durante l'accesso doloroso l'ansa arteriosa rimane finemente disegnata, mentre quella venosa mostra numerose irregolarità ed insenature della sua parete.

Cura. — Viene subito iniziato un trattamento con ormone follicolare secondo il seguente schema: per 5 giorni consecutivi s'inietta intramuscoli una fiala di Progynon B oleosum da 10.000 U.I.B., e quindi a distanza di due giorni e per 3 giorni consecutivi si pratica un'iniezione di Progynon B oleosum forte da 50.000 U.I.B. La cura viene infine completata con altre 10 fiale di Progynon B oleosum da 10.000 U.I.B. le quali vengono iniettate a giorni alterni dopo un intervallo di tempo sufficientemente lungo dall'ultima iniezione di Progynon forte.

Riassunto del diario. — Già dopo le prime 5 iniezioni di Progynon la p. afferma che le crisi dolorose sono notevolmente diminuite d'intensità e di durata. Obbiettivamente si può constatare che la cianosi delle dita non è più così marcata come prima. Immutata persiste invece l'iperidrosi delle mani. Dopo la terza iniezione di Progynon forte l'a. non ha più accessi; l'iperidrosi è completamente scomparsa e le mani hanno riacquistato il loro naturale tepore. Saltuariamente compare solo un lieve senso di formicolio alla punta delle dita. S'interrompe a questo punto la somministrazione di ormone follicolare e per otto giorni il miglioramento si mantiene immutato. All'ottavo giorno si ha una ricomparsa della iperidrosi delle mani. S'inizia subito un nuovo ciclo di Progynon alla dose di 10.000 U.I.B. a giorni alterni (in tutto 10 iniezioni) e già sin dalle prime iniezioni l'iperidrosi torna subito a scomparire. Le crisi non si ripetono più, le parestesie sono anche esse dileguate e l'a. dopo 40 giorni di degenza viene dimessa clinicamente guarita. A scopo profilattico tuttavia si consiglia di proseguire la cura per altri due mesi, durante i quali si pratica un'iniezione di Progynon da 10.000 U.I.B. per settimana.

Abbiamo avuto in seguito frequenti occasioni di rivedere l'a., dalla quale abbiamo appreso che le crisi dolorose non si sono più ripetute e che essa può attendere senza disturbi di sorta alle proprie occupazioni. Neppure durante la scorsa stagione invernale si ebbe una recrudescenza degli antichi disturbi, in modo che la guarigione datante ormai da oltre un anno si può considerare come definitiva.

Caso II. — C. Carla, di anni 16, nubile, casalinga, da Pavia. Padre e madre viventi e sani. Un fratello anch'esso vivente e sano. Nessuna tara ereditaria e nessuna malattia dominante nel gentilizio e fra i collaterali. La p., secondogenita, è nata a termine da parto eutocico ed ha avuto allattamento materno. All'infuori delle comuni malattie esantematiche dell'infanzia non ha mai sofferto di forme morbose degne di nota. Sviluppo somatico e psichico normale. La p. ha frequentato con ottimo profitto le scuole medie sino al 1939 ed è stata, in tale epoca, costretta ad abbandonare i suoi studi per i disturbi di cui sarà detto avanti. Mestruò a 14 anni con mestruazioni sin dall'inizio sempre dolorose ed irregolari per ritmo e quantità. Le manifestazioni prodromiche degli attuali disturbi rimontano all'autunno del 1939, tempo in cui la p. cominciò ad accusare, con frequenza sempre crescente, accessi di cefalea a tipo gravativo specie alla regione frontale ed occipitale, accessi che le impedivano di dedicarsi allo studio con la sua abituale diligenza. Inoltre la p. si accorse che l'attenzione visiva o la lettura prolungata le riuscivano impossibili per un senso di stanchezza e di peso rapidamente insorgente e localizzantesi alle regioni orbitarie. Poichè tali disturbi si andavano sempre più accentuando e le crisi

di cefalea si facevano sempre più frequenti, la p. si vide costretta ad abbandonare non solo la scuola, ma qualsiasi altra forma di attività. Era infatti arrivata al punto che la semplice lettura di un giornale o di una rivista le provocava crisi di cefalea talora intollerabili. Espressamente interrogata la p. afferma che gli accessi di cefalea insorgevano di preferenza, ed in ogni caso con carattere di particolare violenza, nei giorni immediatamente precedenti l'epoca effettiva o presunta delle mestruazioni e che gl'intervalli liberi coincidevano prevalentemente con il periodo post-mestruale.

Dai sanitari cui fece ricorso fu fatta diagnosi di esaurimento nervoso e le furono consigliati, oltre naturalmente a svariate cure ricostituenti a base di fosforo, il più assoluto riposo e l'astensione da qualsiasi attività che comportasse sforzi visivi ed intellettuali. In realtà dopo vari mesi di tale regime i disturbi si attenuarono sino a scomparire del tutto. Solo di tanto in tanto e con evidenti rapporti con la funzione mestruale continuarono a comparire accessi di cefalea peraltro tollerabili.

Nel luglio-agosto 1940 si ebbe l'insorgenza di tutta una serie di disturbi di altra natura e riguardanti essenzialmente l'apparato digerente. L'a. cioè cominciò ad accusare pirosi gastrica e dolori post-prandiali alla regione epigastrica, notevole astenia, stitichezza ostinata e dolori vaganti all'addome. L'esame clinico e radiologico posero la diagnosi di sindrome ipercloridrica in soggetto con appendicite cronica e note di disovarismo. Nell'attesa dell'intervento operativo la p. fu sottoposta a cure appropriate, in seguito alle quali migliorò notevolmente. Immodificate permasero invece le irregolarità della funzione mestruale cui sopra si è fatto cenno.

Nell'ottobre dello scorso anno (1940) la p., di ritorno da una passeggiata, fu assalita da un accesso particolarmente violento di cefalea, con nausea, ripugnanza verso il cibo, insonnia ostinata, prostrazione generale, disturbi dell'equilibrio. Al terzo giorno, nonostante gli svariati medicamenti sintomatici, cui fece ricorso, la cefalea persisteva con immutati caratteri e non accennava a concedere alla p. alcun attimo di tregua. Neppure ripetute iniezioni di morfina valsero a portare sollievo all'a., la quale per tre notti non riuscì ad assopirsi neppure per brevi istanti. La p. giaceva sfinita nel suo letto con le palpebre pesantemente abbassate, incapace di sollevarle completamente per la viva molestia che la luce le procurava, ed aveva inoltre spesso allucinazioni visive, nonchè turbe della visione cromatica. Pressione arteriosa normale (120/80). In tali condizioni fu eseguito un esame oftalmoscopico. Questo mise in evidenza un'irregolarità di calibro delle arterie retiniche specie in vicinanza della papilla e dai lati temporale ad $\overline{OO}$ ed inoltre modificazioni funzionali delle arterie retiniche, quali scolorimento intermittente della colonna sanguigna ed assottigliamenti circoscritti, temporanei del calibro delle arterie stesse. Fu possibile infine apprezzare un lieve edema diffuso della retina specie intorno alla papilla ad $\overline{OO}$. La pressione arteriosa retinica minima risultò normale all'oftalmodinamometro di Baillard ad $\overline{OO}$. Quest'ultimo dato faceva pertanto escludere il sospetto che i disturbi in questione, accusati dalla p., fossero da imputare ad uno stato l'ipertensione endocranica. Dati i precedenti anamnestici della p. era invece più logico pensare che lo spasmo delle arterie retiniche fosse la manifestazione, direttamente apprezzabile, di uno stato spastico dei vasi cerebrali e l'espressione di uno stato di angiodistonia da disquilibrio neuro-vegetativo a sfondo disendocrino e prevalentemente disovarico.

In tale sospetto fu subito istituito, tenendo conto dei buoni risultati ottenuti da Fieschi in due casi analoghi, un trattamento con forti dosi di follicolina. Venne cioè praticata per 6 giorni consecutivi un'iniezione di Endofollicolina I.S.M. da 50.000 U.I.B. Già dopo la prima iniezione la cefalea si fece intermittente concedendo alla p. qualche ora di riposo. Alla terza i disturbi oculari erano scomparsi e la cefalea notevolmente diminuita d'intensità. Dopo la sesta iniezione l'a. poteva abbandonare il letto, la cefalea era completamente scomparsa, si aveva solo qualche debolissimo e fugace accesso durante la giornata, l'a. poteva dormire tutta la notte ed aveva riacquistato il suo buon umore. Vennero tuttavia praticate a giorni alterni altre 10 iniezioni intramuscolari di Endofollicolina da 10.000 U.I.B. ed alla fine della cura fu nuovamente praticato l'esame del fondo dell'occhio che risultò normale ad $\overline{OO}$. A scopo profilattico si consigliò alla p. di continuare la cura con due iniezioni settimanali di Endofollicolina nei periodi intermestruali.

Da notizie pervenuteci risulta che da circa sei mesi non si sono più

manifestati accessi di cefalea, che anche la funzione mestruale si è regolarizzata e che la p. non ha più avuto disturbi di sorta.

Caso III. — C. Pasqualina, di anni 41, casalinga, da Pavia. Nulla degno di particolare menzione nell'anamnesi familiare e personale remota. Mestruazioni a 15 anni, regolari come ritmo, piuttosto scarse, non dolorose. Sposata a 21 anni con uomo sano e robusto, ebbe dopo due mesi una gravidanza che condusse regolarmente a termine. Il prodotto del concepimento è vivente e gode ottima salute. All'età di 34 anni cominciarono i primi disordini mestruali con frequenti periodi di amenorrea e flussi mestruali scarsi.

Nessuna malattia degna di nota sino all'epoca attuale. Nell'autunno-inverno del 1939 insorsero i primi accessi dolorosi al braccio sinistro, accessi a tipo di crampi che interessavano prevalentemente tutto l'avambraccio e la mano sinistra. Le crisi si manifestavano prevalentemente di notte, avevano di solito breve durata, e non pare fossero particolarmente violente, se la p. non ricorse al consiglio di alcun sanitario. Con il ritorno della stagione calda gli accessi si andarono diradando sino a scomparire del tutto. La p. all'epoca in cui si rivolse a noi (dicembre 1940) era amenorroica da 7 mesi e da un mese circa accusava nuovamente crampi dolorosi all'avambraccio sinistro ed alla mano dello stesso lato, alle dita in maniera particolare. Aveva inoltre frequenti capogiri, vampe di calore al viso, cardiopalmo, extrasistoli, cefalea, tendenza alla melanconia. Condizioni generali buone, nessuna alterazione a carico dei vari organi ed apparati. Pressione arteriosa 140/90. Le crisi insorgevano anche questa volta prevalentemente di notte, ma spesso anche di giorno, avevano carattere lancinante, duravano fino a parecchie ore consecutive, erano precedute da intense parestesie alla punta delle dita e raggiungevano una tale intensità che neppure con l'uso generoso di analgesici la p. riusciva ad addormentarsi. Secondo quanto ha riferito la p., subito prima dell'attacco essa aveva la sensazione che l'avambraccio e la mano fossero come morti e non le appartenessero, avvertendo essa solo delle fitte dolorose che andavano man mano aumentando di violenza. Il segmento di arto inteteressato diventava nello stesso tempo pallido e freddo e si ricopriva talora di gelido sudore. In tali condizioni l'a. trovava sollievo alle sue sofferenze immergendo la mano e l'avambraccio nell'acqua calda, mentre il contatto con l'acqua fredda o la semplice esposizione prolungata dell'arto alla temperatura esterna esacerbava i dolori o ne provocava addirittura l'insorgenza.

Poiché con l'uso di preparati vasospasmolitici tipo acetilcolina l'a. non aveva avuto in precedenza che transitori miglioramenti, fu deciso d'istituire subito un trattamento con preparati a base di ormone sessuale femminile (follicolina), tanto più che l'anamnesi della paziente era dominata dalle profonde e precoci alterazioni della funzione mestruale. Venne così eseguito un ciclo di 10 iniezioni di Ovociclina Ciba, iniettando intramuscoli un giorno una fiala da 5 mg. e l'altro una da 1 mg.

Anche in questo caso il miglioramento fu rapidissimo e decisivo. Dopo la sesta iniezione gli accessi dolorosi, che già sin dalla prima erano diminuiti notevolmente d'intensità, di durata e di frequenza, non comparvero più. Come equivalenti si ebbero saltuariamente solo crisi di formicolio alle dita anch'esse peraltro di breve durata. Dopo la decima iniezione il trattamento venne continuato con le fiale di Ovociclina da 1 mg. alla dose di una fiala intramuscoli a giorni alterni. Furono in tutto praticate altre 15 iniezioni alla fine delle quali anche il leggero formicolìo alle dita era completamente scomparso. Le crisi dolorose non si erano più manifestate e nello stesso tempo erano scomparsi anche tutti gli altri disturbi lamentati dalla paziente, e soprattutto il cardiopalmo, la cefalea e le vampe di calore al viso.

Come cura di sostegno si consigliò alla p. di continuare il trattamento con Ovociclina sia per via parenterale (due iniezioni da 1 mg. la settimana) che per via orale (due compresse da 0,02 mg. il giorno).

Il miglioramento denunciato si mantiene ormai dalla fine del mese di dicembre 1940. Recentemente abbiamo appreso che anche le mestruazioni sono ricomparse con caratteri affatto normali.

***

In tutti e tre i casi da noi studiati il trattamento con ormone follicolare ha dunque determinato la scomparsa delle manifestazioni angiospastiche e la guarigione clinica del processo morboso. Si trattava, giova osservarlo, d'individui di sesso femminile in cui il denominatore comune era rappresentato dalle profonde irregolarità della funzione mestruale. In tutti i casi le crisi dolorose, accessionali, erano determinate dall'insorgenza di spasmi vasali più o meno circoscritti e più o meno variamente localizzati. Alterazioni anatomiche notevoli e permanenti non erano in alcun caso dimostrabili. In tutti la sindrome era sostenuta da turbe puramente ed essenzialmente funzionali, e, come tali, suscettibili di essere con opportuni mezzi influenzate e regolarizzate. Anche nel caso di morbo di Raynaud mancavano grossolane alterazioni anatomiche e si era ancora nella fase iniziale, prevalentemente funzionale della malattia. Si potrebbe pertanto pensare che in questi casi il trattamento con follicolina avesse agito da terapia causale, in quanto, correggendo lo stato di disfunzione ovarica a tipo deficitario, avesse con questo soppresso il fattore patogenetico principale delle manifestazioni angiodistoniche delle nostre pazienti e ripristinato l'equilibrio tra le due branche del sistema neuro-vegetativo, che presiedono alla regolazione della motilità dei vasi. Sul meccanismo attraverso cui tale azione vasoregolatrice della follicolina potrebbe esplicarsi, diremo più avanti nel commento ai risultati da noi conseguiti. Era perciò di fondamentale interesse stabilire se il trattamento con ormone sessuale femminile si sarebbe dimostrato egualmente efficace in individui di sesso maschile ed in casi di alterata circolazione periferica, in cui oltre alle turbe funzionali fossero dimostrabili ed anzi preminenti alterazioni anatomiche dei vasi. A questo scopo abbiamo applicato il trattamento con follicolina in un caso di endoarterite obliterante tipo Buerger, in cui si realizzano appunto le due condizioni di cui sopra è detto, e di cui riassumiamo qui brevemente la storia ed i caratteri clinici.

Caso IV. — M. Luigi, di anni 26, muratore, di Torre d'Arese (Pavia). Entra in Istituto il 23-12-1940.

Anamnesi familiare: Padre, madre, quattro fratelli e due sorelle sono tutti viventi e sani. Un fratello del p. ebbe a soffrire lo scorso anno di cecità ai due occhi, insorta improvvisamente e durata circa un mese e mezzo. Curato in questa clinica oftalmica guarì completamente. Sembra, a quanto riferisce il p., che la malattia sia stata attribuita a difetto di circolazione. Null'altro di particolare negli avi e collaterali.

Anamnesi personale remota: Nato a termine da parto eutocico ebbe allattamento materno. Normali i primi atti fisiologici. Non ricorda di aver sofferto le comuni malattie esantematiche dell'infanzia. Fu affetto all'età di 5 anni da bronchite acuta, prolungatasi per circa sei mesi. Da allora in poi non ebbe più a soffrire di malattia alcuna. Fatto abile al servizio militare prestò servizio di prima nomina nell'arma di Artiglieria nel 1935 per sei mesi e quindi, richiamato nel 1939, per altri sei mesi.

Dopo 5 anni di scuole elementari il p. si occupò quale muratore, mestiere che esercita tuttora. Modico mangiatore e bevitore nega lue e malattie veneree.

Anamnesi personale prossima: Circa un anno fa il p. cominciò ad avvertire, specie dopo stazione eretta prolungata o lunga deambulazione, un molesto senso di freddo al piede destro, il quale con l'andar del tempo divenne sede di dolori trafittivi che costringevano il p. a fermarsi ed a togliere la scarpa. A detta del p., il piede si presentava ora pallidissimo ora paonazzo, aveva una sensibilità generica attutita ed era notevolmente freddo. Tali disturbi andarono sempre più accentuandosi, tanto che si arrivò al punto che il più lieve sforzo, come una breve passeggiata, divenne sufficiente per provocare l'attacco doloroso al piede destro. Durante tali crisi la sensibilità del piede in toto e delle dita in particolar modo era pressochè abolita, tanto che il p. non avvertiva più gli stimoli tattili e dolorifici che si esplicassero a livello di tali regioni e non era più capace di movimenti volontari delle dita del piede stesso. Tale sintomatologia si mantenne costante

durante l'estate e si accentuò di più nell'inverno attuale, nonostante che il p., abbandonata ogni attività, se ne stesse in assoluto riposo ed evitasse con cura ogni causa perfrigerante. Negli ultimi giorni precedenti il ricovero, le crisi dolorose si presentarono spontaneamente anche di notte, costringendo l'a. a vegliare per lunghe ore. Visti perciò vani i tentativi di curarsi a domicilio si faceva ricoverare nel nostro Istituto per gli accertamenti diagnostici e le cure del caso.

Esame oggettivo: Soggetto di aspetto normale per costituzione e stato di nutrizione generale. Sensorio integro. Decubito indifferente. Nulla a carico della cute, del sottocutaneo, delle masse muscolari, della impalcatura scheletrica e dell'apparato linfoghiandolare superficiale. Nulla al capo ed ai vari organi specifici di senso. Collo cilindrico, esente da sintomi patologici. A carico dell'apparato respiratorio e cardiovascolare non si apprezzano reperti degni di particolare menzione. L'addome è pianeggiante, ben trattabile, indolente. Fegato e milza normalmente in situ. Nulla di particolare a carico degli arti e delle articolazioni, eccezion fatta per il piede destro che si presenta notevolmente freddo. cianotico, piuttosto umido, non tumefatto, ben mobile sia attivamente che passivamente. Sulla faccia mediale del 4° dito dello stesso piede si nota una piccola escara, esito, secondo quanto afferma il p., di una preesistente flittena a contenuto siero-ematico.

Sulla faccia dorsale di tutte le dita del piede destro assenza assoluta di peli. In esami successivi si poterono sempre confermare tali reperti. Anche in caso in cui la temperatura del piede fosse pressochè normale, le ultime tre dita e specie la punta hanno presentato costantemente una temperatura inferiore a quella delle parti viciniori. Durante i primi giorni del suo ricovero il p. ha continuato ad accusare regolarmente, nonostante tenesse l'arto in assoluto riposo e ben protetto con indumenti di lana, dolori violenti a tipo trafittivo a tutto il piede destro. Tali dolori continuarono a manifestarsi prevalentemente nelle prime ore della notte, ma qualche volta anche di giorno. Durante uno di questi accessi, al quale avemmo occasione di assistere, tutto l'avampiede si presentava pallidissimo, di colorito bianco-avorio, era notevolmente freddo, quasi gelido ed insensibile a qualsiasi stimolo tattile termico e dolorifico e contrastava sensibilmente con l'aspetto cianotico della restante zona cutanea.

I comuni esami di laboratorio non fornirono alcun reperto patologico: negativo l'esame delle urine e delle feci, normale la crasi sanguigna, normali la glicemia (0,90 ‰) e l'azotemia (0,32 ‰), negative le reazioni di Wassermann e Citochol sul siero di sangue.

L'oscillometria eseguita con l'apparecchio di Pachon diede i seguenti risultati:

Braccio destro	Pmx 115	I. 0 = 4
Braccio sinistro	Pmx 110	I. 0 = 4
Avambraccio destro	Pmx 110	I. 0 = 2,5
Avambraccio sinistro	Pmx 110	I. 0 = 3
Coscia destra	Pmx 120	I. 0 = 4
Coscia sinistra	Pmx 120	I. 0 = 5
Gamba destra	Pmx 120	I. 0 = 1
Gamba sinistra	Pmx 120	I. 0 = 3

Notevole diminuzione dunque dell'indice oscillometrico della gamba destra.

Al piede infine non si riesce a palpare il polso della pedidia, che ben si apprezza invece a sinistra.

L'immersione dei piedi per 5' in acqua fredda alla temperatura di 10°-12° viene tollerata dal paziente senza particolari molestie. L'a. avverte solo una lieve sensazione di formicolio in corrispondenza del 4° dito del piede destro. Per contro l'immersione dei piedi in acqua tiepida alla temperatura di 40° provoca immediatamente una viva sensazione di dolore specie a livello del 3° e 4° dito del piede destro. Nello stesso tempo tutto il piede destro ed in maniera particolare le dita diventano intensamente cianotici. La palpazione e la compressione delle dita specie del 4° in tali condizioni riesce vivamente dolorosa.

La deambulazione in ambiente chiuso a temperatura di 16° provoca al p. dopo pochi minuti senso di formicolio progressivamente crescente ed infine, con il prolungarsi dello sforzo, anestesia totale e completa del piede destro e sopratutto delle dita che diventano rapidamente ischemiche. In tali condizioni il paziente avverte un dolore sordo, costrittivo al collo del piede e non è più capace di continuare a camminare.

La misurazione della temperatura cutanea di alcune zone dell'arto ammalato e sano ha fornito, in condizioni di perfetto riposo, i seguenti valori:

Versante esterno dorso del piede: a destra 24°; a sinistra 27°,5'.

Regione metatarso-falangea in corrispondenza del terzo e quarto dito: a destra 23°,4'; a sinistra 26°.

Dorso delle dita (2°, 3°, 4° dito): a destra 18°; a sinistra 20°,2.

A 4 dita al disopra del malleolo interno sulla linea mediana: a destra 27°,3'; a sinistra 27°,3'.

Dopo 15' di deambulazione la temperatura cutanea si è modificata nella maniera seguente:

Versante esterno dorso del piede: a destra 18°,5'; a sinistra 27°.

Dorso delle dita (2°, 3°. 4° dito): a destra 13°; a sinistra 22°.

Nessun dubbio pertanto che esistesse un notevole disturbo della circolazione periferica del piede destro ed in particolare che ci si trovasse di fronte ad un caso iniziale di morbo di Buerger. In favore di tale diagnosi deponevano, oltre alla negatività dell'anamnesi, l'età, il sesso del paziente, i caratteri delle manifestazioni morbose, nonchè i risultati dei vari esami clinici e di laboratorio che abbiamo sopra brevemente ricordato.

Si decide pertanto di sottoporre il p. a trattamento con ormone follicolare. La cura viene iniziata il 31 gennaio 1941 con una iniezione quotidiana intramuscoli di Progynon B oleosum da 10.000 U.I.B. Dopo 5 iniezioni si passa alle fiale dello stesso medicamento tipo forte corrispondenti ciascuna a 5 mg. di benzoato di estradiolo, pari a 50.000 U.I.B. Di queste fiale se ne inietta una nei glutei per 10 giorni consecutivi. A questo punto i dolori notturni, che già dall'inizio della cura follicolinica erano andati progressivamente diminuendo d'intensità e di frequenza, sono completamente scomparsi. L'a. può dormire tranquillamente tutta la notte e la deambulazione diventa possibile sia pure per brevi tratti, senza che il p. avverta i soliti dolori trafittivi al piede. Questo tuttavia presenta ancora manifestazioni ischemiche più o meno accentuate, diventa freddo e pallidissimo ed è sede di formicolio intenso. L'immersione del piede in acqua calda alla temperatura di 42° non provoca più alcuna sensazione molesta all'infuori di un lieve formicolio al 3° ed al 4° dito. La cianosi del piede è ancora evidente, ma sensibilmente diminuita nei confronti del periodo precedente l'inizio della terapia follicolare.

La compressione delle dita dopo il bagno non riesce più dolorosa. L'oscillometria dimostra un netto aumento dell'indice oscillometrico, che risulta di 2 alla gamba destra, mentre permane di 3 a quella sinistra alla Pmx di 125 mm di Hg. Il trattamento viene continuato alternando le fiale da 1 mg. a 5 mg. per altri 20 giorni. Inoltre, in vista dei buoni risultati ottenuti nei congelamenti di 1° e 2° grado con l'applicazione locale di pomata alla follicolina, risultati di cui sarà riferito in altra sede, si viene nella determinazione di associare al trattamento per via parenterale quello locale con frizioni biquotidiane di Progynon liquido o di qualcuna delle varie pomate del commercio a base di follicolina o sostanze estrogene. Noi abbiamo adoperato il Progynon liquido tipo forte, contenente 15 mg. di estradiolo in 20 cc. di soluzione alcoolica, il balsamo di Progynon, l'unguento di Ovociclina e di Estromenin senza poter notare sostanziali diversità di azione tra l'uno o l'altro preparato.

Specie dopo l'uso della pomata il paziente ha avvertito una piacevole sensazione di calore a tutto il piede ed un attenuarsi dei disturbi parestesici. Dopo complessivi 35 giorni di trattamento con follicolina le manifestazioni dolorose sono completamente scomparse, le condizioni locali sono notevolmente migliorate, l'escara è del tutto guarita e le differenze della temperatura cutanea rispetto al lato sano, allo stato di riposo, non sono più grossolanamente apprezzabili. La deambulazione è possibile senza dolori anche per periodi di tempo relativamente lunghi: il piede diventa però ancora ischemico e freddo per quanto in misura molto minore che per il passato. Il 10 marzo 1941 la termometria cutanea dà i seguenti risultati (a letto ed in assoluto riposo):

Dorso piede destro: 28°,4'; Dorso piede sinistro 29°,2'.
Dorso 3° e 4° dito piede destro: 26°,6'; Dorso 3° e 4° dito piede sinistro: 26°,9'.
A 4 dita al di sopra del malleolo interno sulla linea mediana: a destra 30°,2'; a sinistra 30°,3'.
Indice oscillometrico: a destra 2; a sinistra 3.

Il miglioramento ottenuto è così sensibile ed incoraggiante che il p. stesso ci esterna il desiderio che il trattamento venga ulteriormente prolungato, affermando che nessuna delle cure precedentemente fatte gli aveva dato una sì netta e duratura remissione dei disturbi. Prima d'iniziare un nuovo ciclo di follicolina reputiamo opportuno, per ovvie ragioni, intercalare un breve ciclo di cura con ormone sessuale maschile. Vengono precisamente fatte sei iniezioni di propionato di testosterone (Testoviron) da 25 mg. ciascuna e quindi a giorni alterni altre 15 iniezioni di Progynon da 5 mg. Si continua inoltre l'applicazione locale di pomata alla follicolina. I residui disturbi si attenuano sempre più; le parestesie passano quasi inavvertite, l'a. può rimanere alzato tutto il giorno, scendere nei viali del policlinico e financo correre, senza che insorgano più disturbi di sorta. Il piede non diventa più ischemico, neppure dopo sforzi eccessivi e prolungati (corsa) e la sua temperatura cutanea, misurata sia allo stato di riposo che dopo sforzo muscolare, non si differenzia praticamente da quella del lato sano. Anche l'oscillometria misurata alla gamba risulta eguale ai due lati (indice oscillometrico: 3).

Il 12 aprile l'a. viene dimesso clinicamente guarito. Gli si consigliano due iniezioni mensili di Progynon d-p (2,5 cc. pari a 5 mg. di dipropionato di estradiolo per volta) e l'ulteriore applicazione locale di pomate a base di follicolina. Dalle notizie pervenuteci sino adesso ci risulta che le condizioni persistono invariate e che l'a. può esplicare normalmente la sua attività.

Considerazioni generali e conclusioni

Per quanto la nostra casistica non sia molto numerosa e tale da permettere di trarre delle conclusioni generali e definitive sull'importanza pratica dell'ormonoterapia follicolare di molte sindromi di alterata circolazione periferica, crediamo tuttavia egualmente interessante riassumere brevemente i dati delle nostre osservazioni e richiamare l'attenzione sugli effetti talora insperati che la terapia follicolinica è capace di produrre anche in casi di disturbi circolatori periferici, in cui tutte le altre comuni terapie non sono in grado di apportare alcun miglioramento.

In tutti i nostri ammalati sono state sufficienti poche iniezioni di follicolina, perchè le crisi dolorose prima intollerabili e ravvicinate, diminuissero d'intensità e di frequenza, per scomparire del tutto dopo un trattamento più prolungato. In un caso di morbo di Raynaud, in cui oltre ai disturbi vasomotori esistevano anche notevoli turbe della secrezione sudorale, anche queste hanno prontamente risentito della benefica azione dell'ormone follicolare, ed uno dei primi risultati del trattamento è stato appunto la rapida normalizzazione dell'attività funzionale delle ghiandole sudoripare e la scomparsa dell'iperidrosi.

Al netto miglioramento e rispettivamente alla scomparsa dei disturbi soggettivi dei nostri pazienti ha fatto riscontro la dimostrazione obbiettiva delle migliorate condizioni circolatorie locali: scomparsa delle manifestazioni angiospastiche dei vasi retinici, oftalmoscopicamente controllata nel caso 2°; progressivo aumento dell'indice oscillometrico e della temperatura cutanea nel caso di morbo di Buerger; normalizzazione del quadro capillariscopico nel morbo di Raynaud.

I risultati da noi conseguiti ci porterebbero pertanto a concludere che la follicolina, al pari che nell'esperimento sull'animale, è capace di esplicare nell'organismo umano azione vasospasmolitica e vasodilatatrice, e che pertanto il suo uso è indicato in tutte quelle sindromi di alterata circolazione periferica, dipendenti essenzialmente da turbe della vasomotilità con tendenza agli spasmi od in cui per lo meno la componente funzionale, vasospastica è notevole. Là, dove esistono alterazioni anatomiche grossolane ed irreversibili delle pareti vasali e dove il difetto di circolazione non è più solo questione di turbato equilibrio dell'innervazione vasale, bensì conseguenza ed espressione delle alterazioni di struttura e di calibro dei vasi colpiti, la follicolinoterapia non può ovviamente modificare le condizioni circolatorie locali, o, meglio, queste può limitatamente influenzare, solo se ed in quanto esistano anche turbe funzionali dei vasi e la sindrome clinica sia la risultante di alterazioni anatomiche e funzionali dei vasi stessi.

Noi abbiamo potuto constatare e convincerci che là dove si trattava unicamente di alterazioni funzionali, vasomotorie ed i disturbi non datavano da lungo tempo, il miglioramento indotto dal trattamento con ormone follicolare è stato rapido e decisivo, come dimostrano i casi 2° e 3° della nostra casistica. Se tuttavia anche nel caso di morbo di Raynaud ed in quello di Buerger, da noi studiati, la follicolina ha prontamente determinato la remissione delle crisi dolorose ed un rapido miglioramento delle condizioni circolatorie locali, ciò si deve, noi pensiamo, essenzialmente al fatto che, tanto nell'uno che nell'altro caso, si era ancora nella fase iniziale, prevalentemente funzionale della malattia e non si erano prodotte ancora alterazioni anatomiche gravi ed irreversibili delle pareti vasali. In favore di tale nostra convinzione stanno anche i favorevoli risultati segnalati da Wobker e da noi recentemente controllati e confermati, (che quanto prima renderemo noti in altro lavoro) conseguiti con l'applicazione locale di pomate a base di follicolina o di sostanze estrogene nel trattamento dei congelamenti di 1° e 2° grado, e la nessuna o quasi azione constatata invece nelle forme di 3° grado. A sostegno della nostra tesi potremmo addurre inoltre le nostre esperienze riguardanti due casi entrambi gravi di disturbi circolatori periferici. Nell'uno si trattava di una donna affetta da oltre 15 anni da morbo di Raynaud con gravi manifestazioni distrofiche cutanee, già sottoposta in precedenza e senza alcun risultato a tutte le terapie mediche e chirurgiche di cui dispone il nostro armamentario terapeutico di tale malattia, e nella quale il trattamento con alte dosi di ormone follicolare, eseguito dietro nostro suggerimento nel locale Istituto di Patologia Chirurgica, ove la p. si era fatta ricoverare per essere operata di simpaticectomia periarteriosa alla Leriche, non modificò per nulla il quadro clinico e le sofferenze della paziente. Nel secondo caso si trattava invece di una forma grave di morbo di Buerger in soggetto già amputato dell'arto inferiore destro per la stessa malattia ed in cui l'oscillometria eseguita tanto alla coscia che alla gamba sinistra non dava alcun segno di espansibilità delle pareti vasali. Anche quì il trattamento prolungato e con dosi elevate di ormone sessuale femminile e maschile non ha sino ad ora influenzato in maniera obbiettivamente apprezzabile il processo morboso. L'unico vantaggio conseguito è stata una netta remissione delle crisi dolorose; l'a. trovasi comunque tuttora, per gentile concessione del Prof. F. P. Tinozzi direttore dell'Istituto di Patologia chirurgica di questa R. Università, sotto la nostra osservazione e non mancheremo di seguirlo per un lasso di tempo più lungo.

Per conto nostro adunque la ragione principale della benefica azione della terapia follicolinica dei disturbi circolatori periferici è da ricercare nelle pro-

prietà vasoattive di tale sostanza, in virtù delle quali essa costituisce uno dei fattori più importanti della regolazione neuro-umorale del tono e della motilità vasale. Come e dove precisamente si esplichi tale azione vasoregolatrice della follicolina è una questione ancora controversa.

Intanto, poichè è dimostrato che la gangrena ergotinica, facilmente riproducibile nel ratto, è dovuta allo spasmo delle piccole arterie (arteriole e prearteriole) ed all'ischemia che ne consegue (Ratschow e Steckner), e poichè la follicolina, nelle femmine, ed il propionato di testosterone, nei maschi, ed il dietildiossistilbene, in entrambi i sessi, son capaci d'impedire o di far regredire la gangrena, bisogna ammettere che la loro azione si esplica appunto in corrispondenza dei vasi in cui — ma in senso contrario — agisce il tartrato di ergotamina, vale a dire in corrispondenza delle arteriole e prearteriole. Ma non pare però che si tratti di un'azione diretta. L'iniezione infatti di follicolina direttamente nella coda del ratto non vale ad impedire la necrosi ergotinica, mentre l'iniezione diretta di acetilcolina la previene (Ratschow e Steckner). Viceversa l'acetilcolina iniettata sotto la cute dell'addome rimane senza effetti (Ratschow e Steckner). Si è allora tentato di superare l'ostacolo ammettendo che la follicolina in tanto agisce in quanto determina nelle regioni interessate la messa in libertà di acetilcolina od il potenziamento e l'attivazione di stadi preliminari inattivi dell'acetilcolina stessa (Reynolds). Merita a questo proposito di essere ricordata l'osservazione di Reynolds, secondo cui il contenuto in acetilcolina dell'utero aumenta notevolmente subito dopo l'iniezione di follicolina.

Ma le incertezze non sono qui esaurite. Rimane ancora aperta la questione se sono proprio gli ormoni sessuali a provocare direttamente la produzione o la messa in libertà dell'acetilcolina, o se essi piuttosto non agiscono attraverso l'intermediario di un altro organo (Ratschow e Steckner). Tale possibilità non è a priori da escludersi, specie se si pensa alle profonde alterazioni che le alte dosi di ormoni sessuali, di follicolina in maniera particolare, inducono nella struttura e nella funzione di tutte le ghiandole a secrezione interna, ipofisi in prima linea (Hohlweg). È appunto all'ipofisi che è stata rivolta l'attenzione, e l'esempio non sarebbe nè il primo nè l'unico, dato che è appunto attraverso ad un meccanismo d'azione ipofisario che Beltrametti spiega ad es. le proprietà antidiuretiche della follicolina nel diabete insipido.

Ritornando all'argomento che a noi interessa, l'importanza dell'ipofisi, nel meccanismo dell'azione vasodilatatrice degli ormoni sessuali, sembra in realtà confermata dalle ricerche sperimentali di Ratschow e Steckner, per scarse ed incontrollate che esse siano. Tali Autori hanno infatti potuto constatare che nei ratti ipofisectomizzati gli ormoni sessuali non valgono ad impedire la gangrena ergotaminica. Se tali risultati potessero venire confermati, si avrebbe in essi un argomento di fondamentale ed indiscussa importanza a favore della concezione sopra enunciata, e che cioè l'azione vasodilatatrice degli ormoni sessuali, dovuta in ultima analisi alla messa in libertà o alla attivazione di acetilcolina, si esplica attraverso l'intermediario dell'ipofisi e che dev'essere proprio una sostanza ipofisaria e non l'ormone follicolare o testicolare quella che determina direttamente la mobilizzazione di acetilcolina.

Ma, a parte il fatto che i risultati ottenuti da Ratschow e Steckner non furono positivi nel 100 % dei casi, e pur riconoscendo il valore di molti argomenti che sono stati addotti in favore di tale spiegazione, noi non ci sentiremmo tuttavia di sottoscrivere ad essa senza riserve.

Intanto l'azione terapeutica della follicolina e rispettivamente dell'ormone testicolare, somministrati per via parenterale, si rende clinicamente manifesta

già dopo pochi giorni di trattamento e prima ancora che si siano potute instaurare modificazioni morfologiche e funzionali dell'ipofisi; ed in secondo luogo l'uso locale di follicolina, sotto forma di pomata, provoca una rapida ed immediata vasodilatazione nel territorio sede del disturbo circolatorio. Un esempio quanto mai significativo lo si ha nei congelamenti di 1° e 2° grado, in cui, come recentemente noi stessi avemmo occasione di constatare, l'applicazione locale di pomate a base di follicolina o di sostanze estrogene è seguita alla distanza di pochi minuti da una talora violenta e diffusa sensazione di calore e da un arrossamento ed aumento di temperatura della parte. Se alla nostra prima obbiezione si può giustamente controbattere che un'influenza dell'ipofisi può aversi, anche in assenza di alterazioni morfologiche di essa, attraverso un meccanismo ad es. neuro-umorale, nel secondo caso il meccanismo d'azione ipofisario, nei termini almeno in cui esso è stato formulato, ci sembra più difficile da sostenere. Ciononostante noi pensiamo egualmente che con tutta probabilità l'ipofisi e forse tutto il sistema diencefalo-ipofisario in genere non sono del tutto estranei al fenomeno dell'azione vasodilatatrice degli ormoni sessuali: solo che per noi il meccanismo patogenetico è diverso.

In realtà noi possediamo negli ormoni sessuali delle sostanze dotate di spiccate proprietà farmacodinamiche e precisamente delle sostanze capaci di agire elettivamente sull'innervazione vegetativa dei vari organi, di cui costituiscono uno dei fattori principali di regolazione. Rimanendo nel campo degli stati angiospastici periferici, gli ormoni sessuali agirebbero qui correggendo lo stato di squilibrio esistente tra nervi vasocostrittori e vasodilatatori e ripristinando l'equilibrio tra le due branche dell'innervazione vasale. Se essi agiscano aumentando il tono dell'innervazione parasimpatica od inibendo quello dell'innervazione simpatica è una questione che dal punto di vista pratico ha scarso valore: il risultato è identico nei due casi. Sembra tuttavia che la follicolina debba elencarsi nel novero delle sostanze, che come l'acetilcolina, agiscono sul parasimpatico.

Ora tornando all'ipofisi, l'importanza di essa può apparire verisimile, quando si pensi che in tale organo e nel sistema diencefalo-ipofisario in genere hanno sede i centri regolatori superiori delle più importanti funzioni della vita vegetativa.

D'altra parte si ammette oggi che l'azione nervosa si esplica attraverso l'intermediario di sostanze chimiche e che per es. gl'impulsi nervosi che si trasmettono attraverso il simpatico provocano la liberazione alla periferia, a livello della giunzione neurale, di una sostanza adrenalino-simile, mentre gli impulsi che si propagano lungo il parasimpatico provocano la liberazione alla periferia di una sostanza acetilcolino-simile.

La follicolina e gli ormoni sessuali in genere, agendo sul parasimpatico, determinerebbero così automaticamente la messa in libertà di acetilcolina. A questa la follicolina dovrebbe dunque in ultima analisi le sue proprietà vasodilatatrici. Con ciò si spiegherebbe il perchè l'iniezione di follicolina aumenta, secondo l'osservazione di Reynolds, il contenuto in acetilcolina dell'utero ed il perchè è sufficiente l'applicazione locale di follicolina per produrre vasodilatazione.

Tale interpretazione del meccanismo d'azione degli ormoni sessuali ci rende infine ragione, tra l'altro, del perchè l'ormonoterapia sessuale si dimostra efficace nei casi in cui esistono alterazioni solo o prevalentemente funzionali della motilità vasale, mentre non agisce o agisce solo scarsamente in quelli in cui dominano lesioni anatomiche stabili ed irreversibili, tali da

compromettere irreparabilmente la funzionalità dei vasi. Ciò corrisponde del resto ai criteri clinici che hanno sempre informato ed ispirato l'uso e l'indicazione e fissato i limiti e le possibilità della terapia acetilcolinica.

RIASSUNTO

Premesse alcune sommarie notizie sulle indagini cliniche e sperimentali che giustificano l'uso degli ormoni sessuali nel trattamento delle sindromi di alterata circolazione periferica, e passati in rassegna i risultati clinici comunicati nel corso degli ultimi anni dai vari ricercatori, l'A. descrive i benefici effetti ottenuti con il trattamento follicolinico in un caso di morbo di Raynaud, in uno di spasmo dei vasi retinici, in uno di morbo di Buerger ed in uno di crisi angiospastiche dell'arto superiore sinistro. In tali forme morbose la follicolina agisce in quanto sopprime, attraverso un meccanismo tuttora discusso, lo spasmo vasale. Buoni risultati sono pertanto da attendersi solo nei casi in cui predomina la componente funzionale, vasospastica, mentre nei casi in cui esistono alterazioni anatomiche gravi ed irreversibili delle pareti vasali, con i disturbi di canalizzazione facili ad immaginare, è ovvio che neppure la follicolinoterapia può decisamente influenzare il quadro clinico.

BIBLIOGRAFIA

ALZONA. *Ghiandole endocrine ed apparato cardiovascolare*. Pozzi, Roma, 1936.

BAECKE. *Un cas de maladie de Léo Buerger (thrombo-angeite oblitérante) traité par l'opothérapie ovarienne*. Bruxelles Méd., 7, 1086, 1927.

BUERGER. *The Circulatory Disturbances of the Extremities*. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1924.

CHAMPY. *Le caractére ambo-sexuel des hormones génitales et ses consequences*. Bull. et Mem. Académie de Med. de Paris, Séance, 25-6-1935.

COBET e RATSCHOW. *Zur Behandlung innerer Erkrankungen mit Diäthyldioxystilben (Cyren), einem oestrogenen wirksamen Körper*. Klin. Woch.. 1939, I, 347.

COBET, RATSCHOW e STECKNER. *Experimentelle Untersuchungen ueber die Wirkung eines synthetischen Follikulinersatzstoffes Diäthyldioxystilben (Ciren) auf die periphere Blutversorgung*. Klin. Woch., 1939, I, 278.

GRAINICIANU. *Les effets vasculaires de la folliculine*. J. de physiol. et de path. gén., 30, 305, 1932.

DOGLIOTTI e GIANNINI. *Acrocianosi associata a sindrome di Raynaud*. Contributo clinico, emodinamico e capillariscopico. Acta medica patavina, 1, 315, 1940.

FIESCHI. *L'azione della follicolina nelle distonie vascolari e nell'angioregolazione endocrinica*. Atti e Memorie della Società Lombarda di Medicina, III, 1935.

FRÖHLICH. *Zur Behandlung peripherer Durchblutungsstörungen mit Sexualhormonen*. Münch. Med. Woch., 1939, II, 1771.

MC GRATH. *Experimental peripheral gangrene. Effect of oestrogenic substance and its relation to the thromboangiitis obliterans*. Arch. Int. Med., 55, 942, 1935.

HITZENBERGER. *Zur Therapie der Erkrankungen der peripheren Gefässe*. Wien. Klin. Woch., 1937, 1, 465.

ID. *Erkrankungen der peripheren Gefässe*. Wien. Med. Woch., 1936, II, 1185.

HOHLWEG. *Veränderungen des Hypophysenvorderlappens und des Ovariums nach Behandlung mit grossen Dosen von Follikelhormon*. Klin. Woch., 1934, I, 92.

ID. *I fondamenti biologici di una terapia causale delle turbe ovariche con l'ormone follicolare*. Annali di Ostetricia e Ginecologia, 59, 1937.

HORTON e BROWN. *Thrombo-Angiitis obliterans among women*. Arch. Int. Med.. 50, 884, 1932.

IPSEN. *Hauttemperaturen*. Leipzig, 1936.

KOHNERT. *Beobachtungen bei der Verwendung von 4, 4' Dioxy-α, β-Diäthylstilben bei peripheren Gefässerkrankungen unter Berücksichtigung der Hauttemperaturmessung und Kapillarmikroskopie*. Inaugural Dissertation, Berlin, 1940.

LANGE. *Die Behandlung der Migräne mit oestrogenen Stoffen*. Münch. Med. Woch., 1941, I, 246.

LAYANI. *Les acrocyanoses*. Masson & C., Paris, 1929.

LOBWE e LENKE. *The Use of Estrogenic Hormone in Experim. periph. Gangrene*. The Journal of Pharmac. a. experiment. Therapeutics, 63, 1938.

LUNEDEI. *Patologia del diencefalo: Fisiopatologia neurovegetativa extra-diencefalica; Sindromi e malattie vasomotorie e trofiche*. In CECONI: Medicina Interna, vol. VI; Ed. Minerva Medica, 1940, Torino.

MAGGI. *Contributi alla conoscenza della gangrena spontanea giovanile. Tentativi di trattamento con gli ormoni femminili*. Arch. Ital. di Chirurgia, 1939.

ID. *Sull'importanza dei fattori ormonici nella patogenesi della cosiddetta gangrena spontanea giovanile*. Riforma Medica, I, 1939.

ID. *Influenza degli ormoni genitali sulle alterazioni vascolari da ipersurrenalismo sperimentale*. Accademia Medica, Genova, 1936.

MONTI e FERRARI. *Disturbi vasomotori e loro trattamento con l'ormone sessuale maschile*. La Prensa medica argentina, 1940. Recens. in Gazzetta degli Osp. e delle Cliniche, 1940, pag. 456.

RATSCHOW. *Die peripheren Durchblutungsstörungen*. Th. Steinkopff 1939, Dresden u. Leipzig.

ID. *Diagnostik der peripheren Durchblutungstörungen*. Ergb. inn. Med., 48, 261, 1935.

ID. *Ueber den örtlichen und allgemeinen Stoffwechsel bei peripheren Durchblutungsstörungen*. Klin. Woch., 1939, II, 1301.

ID. *Neue Gesichtspunkte für die Behandlung des « intermittierenden » Hinkens*. Deut. med. Woch., 1940, I, 571.

RATSCHOW e KLOSTERMANN. *Experimentelle Befunde zur Gefässwirkung der Sexualhormone und ihre Beziehungen zur Klinik der peripheren Durchblutungsstörungen*. Z. Klin. Med., 135, 198, 1938.

RATSCHOW e STECKNER. *Weitere Befunde zur Gefässwirkung der Sexualhormone*. Z. Klin. Med., 136, 140, 1939.

REYNOLDS. *The cholinergic action of oestrin*. Science (N. Y.), 87, 537, 1938.

SCHERF. *Ueber das Elektrokardiogramm bei Störungen der Ovarialtätigkeit*. Klin. Woch., 1938, I, 44.

SICARD. *Sur la maladie de Buerger*. Bull. et Mém. Soc. Med. d. Hôp. de Paris, 51, 443, 1927.

ID. *Introduction à la pathologie arterielle des membres inférieurs*. Le Progres médical, 1927.

STEINACH, KUN e PECZENIK. *Beiträge zur Analyse der Sexualhormonwirkungen. Tierexperimentelle und klinische Untersuchungen*. Wien. Klin. Woch., 1936, II, 899.

SUZMANN, FREED e PRAG. *Experim. vascol. peripher. Disease. Effect of ovar. follic. horm. a. of castration*. *South. Afric*. Journal of Med. Sc., 3, 25, 1938.

TEITGE. *Die Behandlung der Endangiitis obliterans und des Ulcus cruris mit Sexualhormonen*. Med. Klin., 1937, II, 1153.

ID. *El tratamiento del la endoangeitis obliterante y de las ulceras torpidas de las piernas con hormona sexual*. La Semana medica, 1938.

VOGT. *Behandlung peripherer Durchblutungsstörungen mit Follikelhormon*. Fortschrf. der Therapie, 3, 150, 1939.

WOBKER. *Die Behandlung von Frostschäden mit Follikelhormonsalbe*. Deut. med. Woch., 1940, II, 1265.

ZARDAY. *Follikelhormen als Kreislaufmittel*. Klin. Woch., 1938, II, 982.

Roma, 1941 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier. C. FRUGONI, dir. — A. POZZI, resp.

Volume XLVIII Roma, 1° Settembre 1941 - XIX Num. 9

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: Prof. CESARE FRUGONI

Il valore del metodo fototrombogrammetrico nello studio del processo di coagulazione del sangue.

Dott. MARIO STEFANINI

a) INTRODUZIONE.

Secondo il Lian, il Frumusan ed il Sassier un metodo veramente utile per la determinazione del tempo e per lo studio del processo di coagulazione del sangue deve avere le seguenti proprietà:

1) svelare non soltanto il principio e la fine del processo di coagulazione, ma permettere di seguirne chiaramente l'andamento in ogni sua fase;

2) essere basato sull'osservazione di un fenomeno, espressione della progressiva coagulazione del sangue, che sia più semplice di quello del passaggio di un corpo dallo stato liquido allo stato solido;

3) essere di tecnica semplice per permettere di lavorare pressochè sempre nelle stesse condizioni e di semplice manualità così da modificare il meno possibile l'andamento del processo di coagulazione del sangue.

Queste condizioni sono la conseguenza di uno studio critico dei metodi attualmente in uso in clinica, ai quali gli AA. rimproverano di non indicare che la fine del fenomeno e di essere basati su manualità le quali modificano grandemente, in ragione fisica o chimica, l'andamento del processo di coagulazione.

NOTA — Il presente lavoro è stato eseguito nel laboratorio di Chimico-Fisica dell'Istituto per consiglio e sotto la guida del dott. Mario Torrioli, aiuto e docente, che qui vivamente ringrazio.

Secondo gli AA. francesi, la natura intima del processo di coagulazione del sangue consiste nel passaggio progressivo di una soluzione colloidale di fibrinogeno in un corpo solido: la fibrina. Poichè questa trasformazione si traduce in un progressivo aumento dell'opacità del plasma, essi sostengono che è possibile studiare globalmente l'inizio, le fasi ed il termine del processo di coagulazione del plasma in vitro attraverso le modificazioni della densità ottica del plasma (verificata di minuto in minuto) la quale va effettivamente aumentando progressivamente durante la coagulazione raggiungendo valori massimi ed immutabili quando questa è completa.

b) Il metodo.

Per ottenere il plasma è necessario centrifugare il sangue appena raccolto, arrestando temporaneamente il processo di coagulazione mediante l'azione del freddo.

Ci si serve allora di una centrifuga i cui portatubi sono così grandi da poter contenere nell'interno leggeri tubi di alluminio, all'esterno dei quali è uno strato di acqua distillata. Al momento dell'uso il portatubi è immerso in una miscela di ghiaccio e di sale, dopo aver raccolto nel tubo da centrifuga 10 cc. di sangue prelevati da una vena del gomito con un ago sterile perfettamente asciutto. Lo strato di acqua distillata si trasforma allora in un coltrone di ghiaccio ed il termometro dimostra che la temperatura della parete del portatubi è di circa 0° e che quella del sangue è di circa 2° gradi centigradi.

Il sangue così raccolto è centrifugato per 5' a 4.000 giri: il plasma così ottenuto (la cui temperatura, dopo centrifugazione, è di 10°) viene diluito 1:5 per evitare che l'eccessiva opacità del plasma possa non permettere di apprezzare piccole variazioni di densità ottica all'osservazione fotometrica. Il liquido di diluizione usato è una soluzione così composta:

cloruro di sodio	gr. 8,00
cloruro di calcio cristalliz.	gr. 0,55
acqua distillata	al volume di 1 litro

La diluizione conduce in definitiva il plasma diluito ad avere una percentuale di calcio pari a 100 mgr. per mille, press'a poco quella del sangue normale.

Il plasma viene diluito direttamente in una delle due vaschette di un fotometro del Vernes o del Pülfrick in cui si portano mediante pipette (che debbono essere asciutte e possibilmente sempre le stesse) 1 cm. di plasma e 4 cmc. della soluzione di diluizione. Nell'altra vaschetta del fotometro si pongono 5 cmc. di acqua bidistillata.

Liquido di diluizione, vaschette, ambiente esterno debbono essere ad una temperatura di circa 20°, possibilmente per tutta la durata dell'esperienza.

Dopo l'uso, le vaschette vanno accuratamente pulite con alcool ed etere.

Si inizia allora l'osservazione fotometrica che si ripete di minuto in minuto: si ritiene che la coagulazione sia terminata e completa quando si ottengono per 5 o 6 volte gli stessi valori di densità. I gradi di densità vengono progressivamente calcolati, detraendo dal valore di densità iniziale i valori vari intermedi ottenuti. Il valore di densità ottica del plasma all'inizio dell'esperienza dipende dalla particolare costituzione fisico-chimica del plasma; oscilla abitualmente intorno a valori di 85-90.

Il comportamento della densità ottica può essere studiato in funzione del

tempo, riportando su un sistema di assi cartesiani, sull'asse delle ascisse i tempi e su quello delle ordinate i gradi di densità ottica.

Questo metodo è stato da me applicato scrupolosamente nelle esperienze di controllo di cui esporrò i risultati. Ho impiegato il fotometro del Pühlfrick, adoperando un filtro giallo S 47.

Può essere obbiettato al metodo che la diluizione comporta alterazioni di durata e di modalità del processo di coagulazione. Esperienze di controllo mi hanno dimostrato che questo non è perchè la durata è la stessa e la curva, che pur risulta assai più chiara nel suo tracciato, non riceve alcuna particolare modificazione.

La stessa centrifugazione prolungata e l'azione del freddo non modificano affatto altre costanti plasmatiche; non il tasso di fibrinogeno, non il tempo di coagulazione in toto, non il numero delle piastrine.

Riguardo al numero delle piastrine, queste appaiono soltanto diminuite leggermente di numero per effetto della centrifugazione.

Inoltre l'azione del freddo non fa che arrestare temporaneamente il processo di coagulazione, il quale riprende rapidamente quando il plasma viene portato, nella vaschetta del fotometro, a contatto con il liquido di diluizione ed assume una temperatura di circa 20°.

c) I RISULTATI DEL METODO.

L'osservazione del comportamento della densità ottica rispetto al processo di coagulazione permette di distinguere quattro fasi:

In una prima fase (sino ai 5') non si osserva nessuna o quasi nessuna modificazione nella densità ottica, perchè non vi è formazione di fibrina. La fase corrisponde al primo tempo del processo di coagulazione (sino alla formazione della trombina).

In una seconda fase (che va dai 6' ai 14') la densità ottica cresce lentamente dagli 8 ai 15 gradi in rapporto all'iniziale trasformazione del fibrinogeno in fibrina.

Fibrinogeno: gr. 4.51 ‰

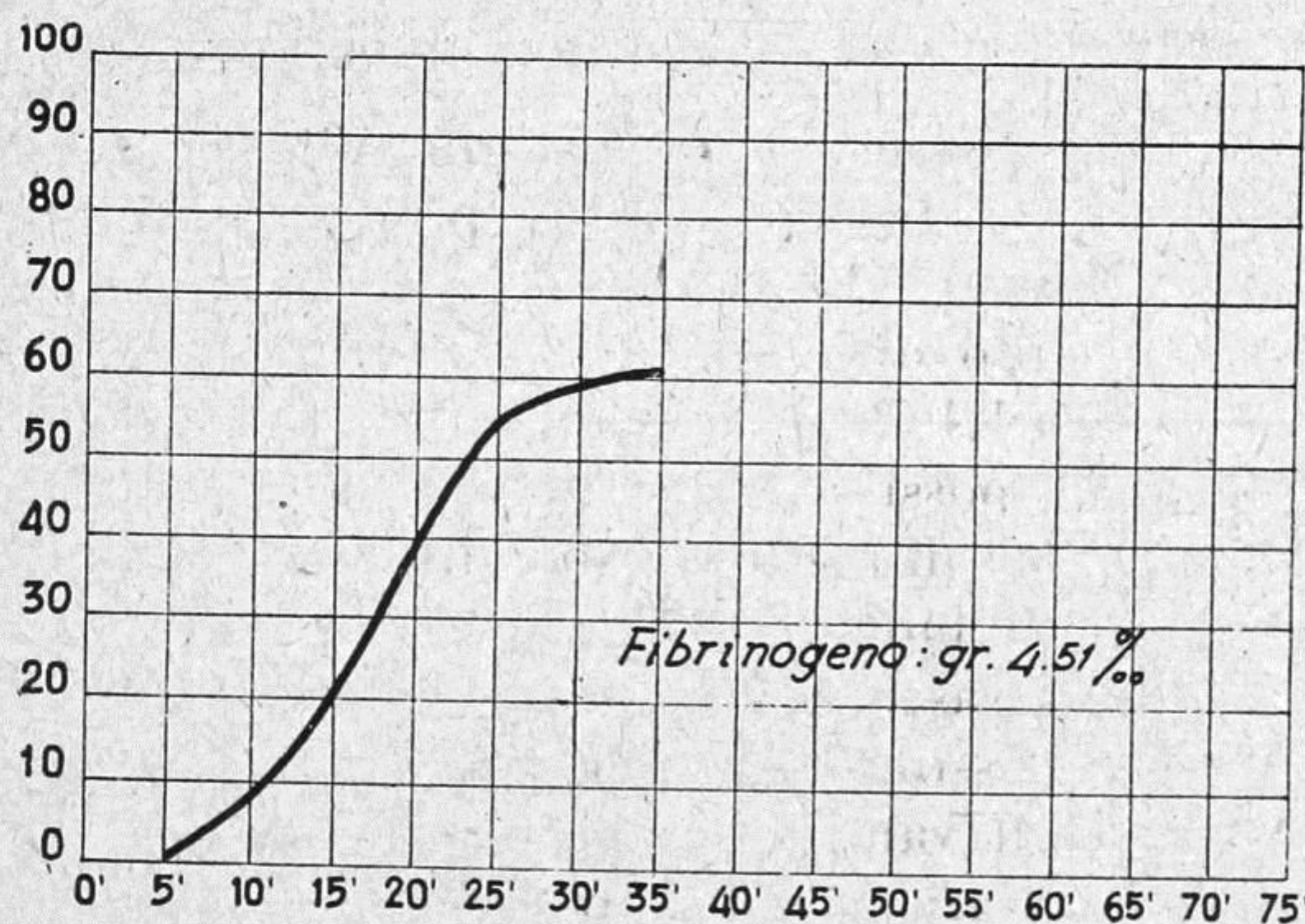



FIG. 1.

In una terza fase (che va dai 15' ai 25') la densità ottica guadagna dai 30 ai 40 gradi in rapporto alla aumentata velocità della trasformazione.

In una quarta fase (che ha una durata variabile, dai 25' ai 35' minuti) la densità ottica aumenta scarsamente sino a che raggiunge un valore costante.

Dal momento della diluizione del plasma nella vaschetta del fotometro al

termine del processo di coagulazione, trascorrono, nei casi normali, dai 25' ai 35'.

Riportando sull'asse delle ascisse il tempo e su quello delle ordinate il grado della densità ottica, si ottiene una curva (della cui espresione matematica ci occuperemo più avanti) che ha inizio nel momento in cui si osserva la prima modificazione della densità ottica e che ha l'aspetto di una *S* italica (fig. 1) con due tratti orizzontali (uno iniziale ed uno finale corrispondenti ai periodi in cui più lento è l'incremento nella formazione della fibrina) ed uno scosceso verticale espressione di formazione massiva di fibrina.

Accanto a questa curva, che diremo tipica, esiste un altro tipo di curva, atipica (ma che si riscontra egualmente in condizioni normali in circa un quarto dei casi) in cui si inizia direttamente il tratto verticale (fig. 2) senza che questo sia preceduto dal primo tratto orizzontale (1).

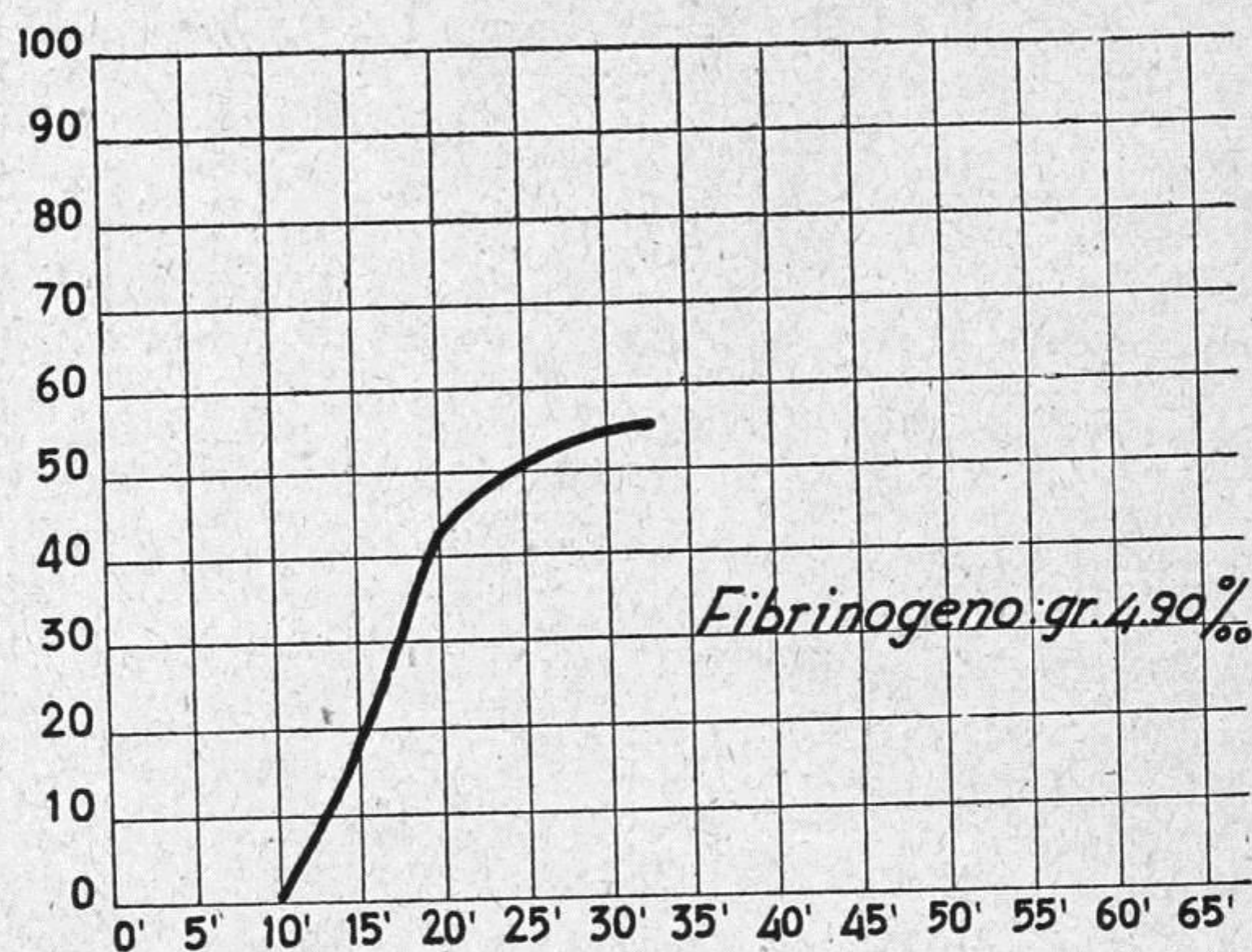



FIG. 2.

d) GLI ASPETTI DEL FOTOTROMBOGRAMMA NELLE DIVERSE ANOMALIE DEI FATTORI BIOCHIMICI E TESSUTALI DELLA COAGULAZIONE DEL SANGUE.

1) *Fototrombogramma nelle condizioni di iperinosi*: nelle malattie che decorrono con iperinosi (stati febbrili in genere, alcuni casi di insufficienza cardiaca, reumatismo articolare acuto, ecc. ecc.) osserviamo una curva fototrombogrammetrica di andamento pressochè normale, ma i cui valori di densità ottica appaiono altissimi mentre il tempo di coagulazione appare lievemente protratto (fig. 3) forse perchè l'eccesso di fibrinogeno rende difficile la sua totale trasformazione in fibrina nel tempo usuale.

3) *Fototrombogramma nell'ipoinosi*: bisogna scendere a valori di fibrinogeno prossimi allo zero per osservare un certo reale allungamento del tempo

(1) Il fototrombogramma, qualora se ne ammetta una curva da considerare tipicamente normale, come ogni curva asintotica, può essere espresso in equazione algebrica. L'espressione algebrica permette di conoscere analiticamente quale sia il grado di densità ottica raggiunta in un determinato momento quando si conosca il tempo trascorso dall'inizio della reazione e, viceversa, quale sia il tempo trascorso dall'inizio della reazione conoscendo il grado di densità ottica raggiunto in un determinato momento.

L'espressione algebrica del fototrombogramma normale tipico è la seguente:

$$(1°)\ D - \frac{a+b}{2} = \frac{a-b}{2}\,\mathrm{th}\,(T - To\,\frac{2p}{a-b}$$ in cui:

D = valore di densità ottica nel momento T
a = ordinata dell'asintoto superiore

di coagulazione da ipoinosi. Infatti, anche in casi di ipoinosi molto spiccata, si ottiene una curva fototrombogrammetrica in cui il tempo di coagulazione può ritenersi in limiti di normalità mentre il grado di densità ottica appare

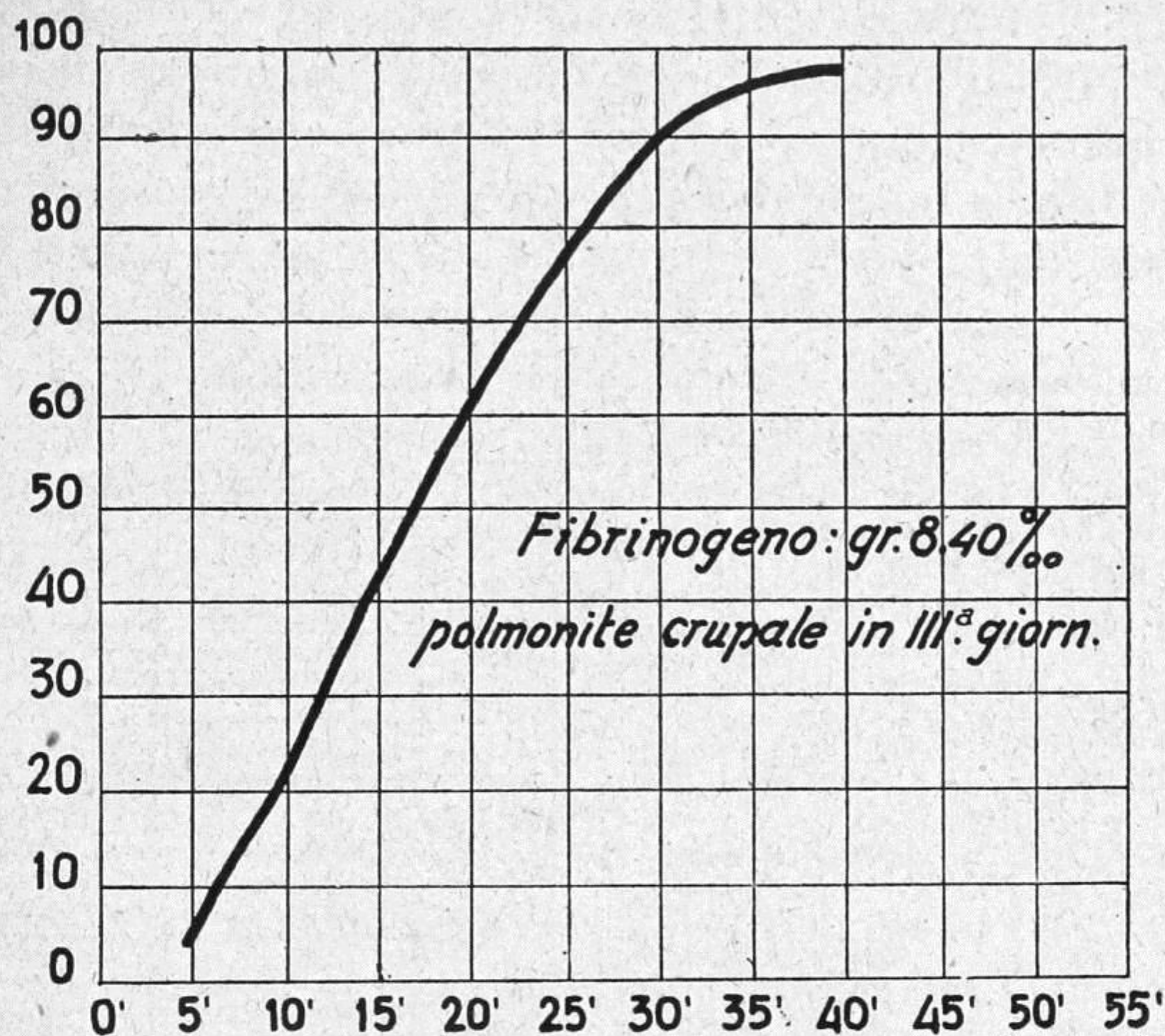



FIG. 3.

notevolmente basso (fig. 4). Purtuttavia colpiscono ancora due fatti: il primo, un certo ritardo della fase iniziale da mettersi in rapporto ad una deficorciamento del tempo di coagulazione dovuto alla rapidità del passaggio a fibrina dello scarso fibrinogeno presente.

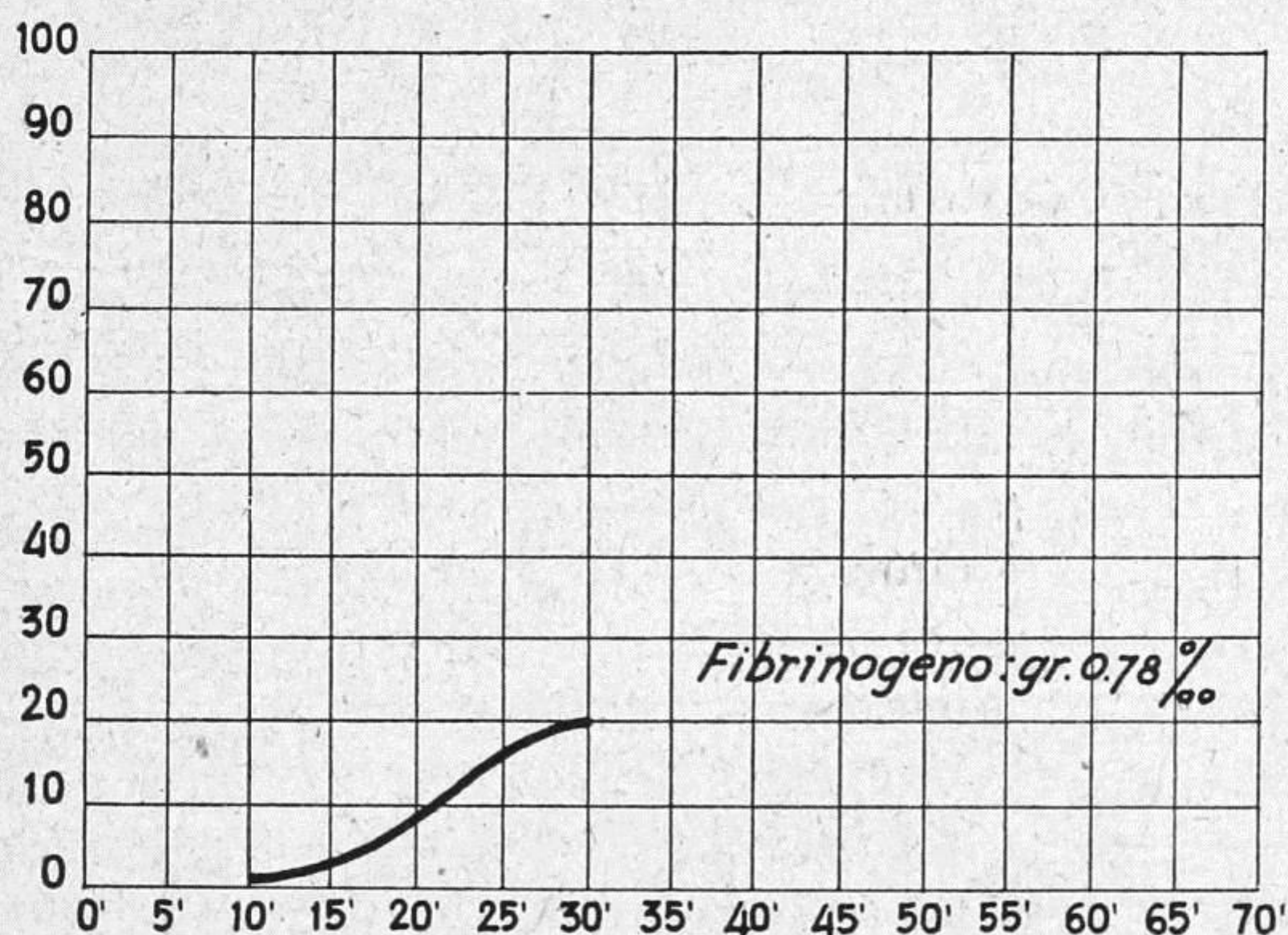



FIG. 4.

cienza nel tasso della protrombina forzatamente presente in casi di disfunzione epatica che portano a così bassi tassi di fibrinogeno; il secondo, l'ac-

La curva fototrombogrammetrica appare come ridotta nelle sue ordi-

b = ordinata dell'asintoto inferiore

th = tangente iperbolica

T = tempo in un momento qualunque trascorso dal momento della diluizione del piasma

To = tempo o momento in cui inizia la reazione

narie proporzioni, ma senza, come si è detto, protrazione vera e propria nel tempo di coagulazione.

3) *Fototrombogramma in condizioni di protrombinopenia*: quando il tasso della protrombina scende al disotto del 30 % si osserva un variabile, ma comunque sensibile, ritardo nel tempo di coagulazione determinato con i metodi ordinari. Anche il fototrombogramma mostra delle alterazioni molto interessanti. In questi casi non si osserva alcuna anomalia nel valore raggiunto di densità ottica, che anzi tende a valori superiori al normale, mentre, presentandosi tutta la curva irregolare e deformata, spiccano e la notevole protrazione del tempo di coagulazione totale ed il ritardo nel presentarsi della prima modificazione della densità ottica (fig. 5). Secondaria-

Ittero da occlusione
Fibrinogeno: gr. 5,70 ‰
Protrombina: 32 su 100

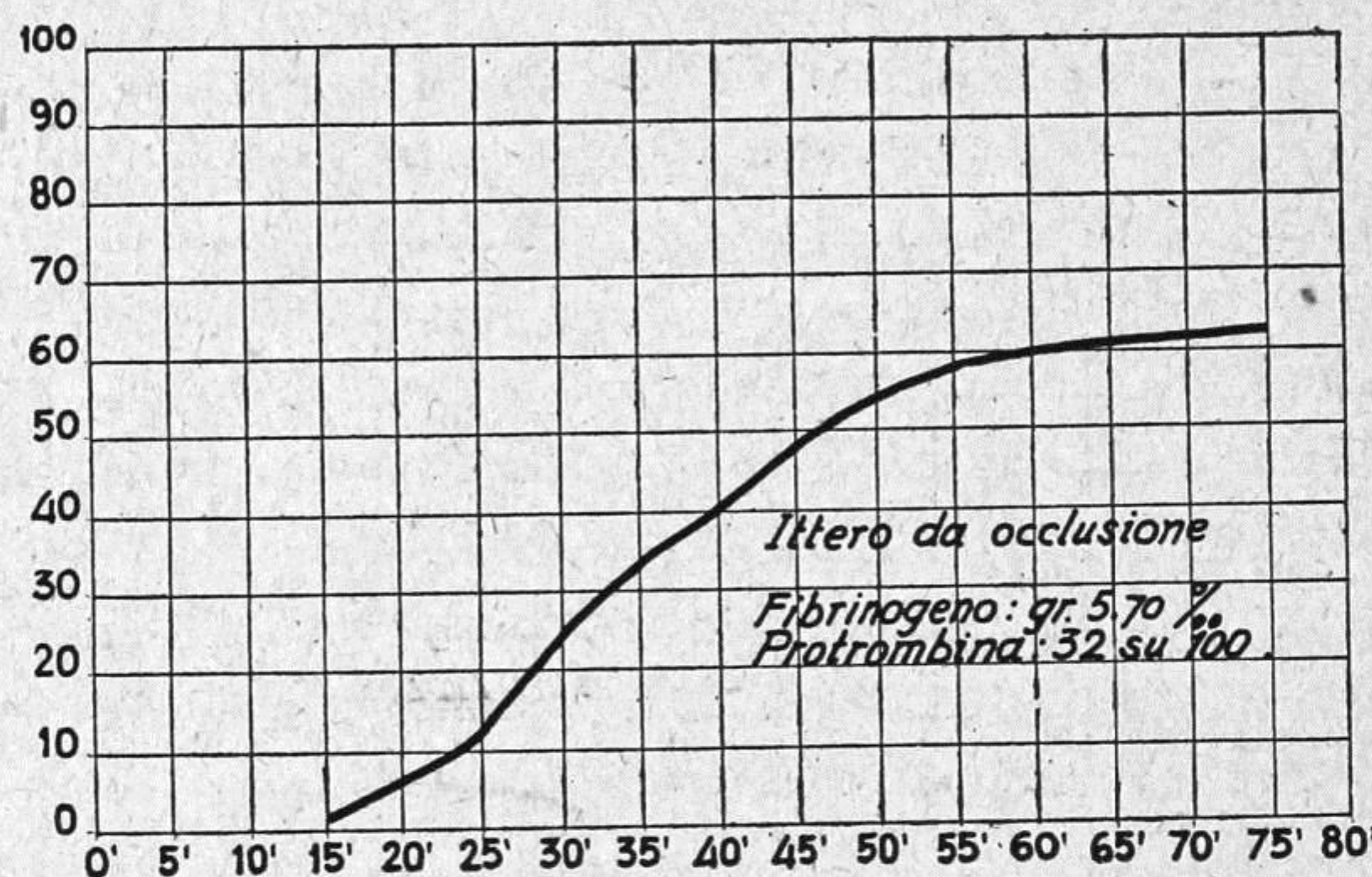



FIG. 5.

mente questo ritardo che esprime la lentezza nella formazione della trombina si ripercuote su tutto l'andamento del processo di coagulazione, poichè la scarsità di trombina impedisce la rapida e totale precipitazione della fibrina.

---

p = tangente al punto di inflessione che ha per ordinata $\frac{a-b}{2}$.

da cui, inversamente, si ottiene l'altra espressione:

$$2°)\ T - To = \frac{a-b}{p} \log_e \frac{D-b}{a-D} \text{ in cui:}$$

$\log_e$ = logaritmo neperiano.

Praticamente, essendo l'ordinata dell'asintoto inferiore eguale a 0° e l'ordinata dell'asintoto superiore eguale alla densità ottica alla fine della reazione, ne risulta che tanto $\frac{a+b}{2}$ quanto $\frac{a-b}{2}$ sono uguali alla metà del valore di densità ottica alla fine della reazione. Poichè esiste un rapporto costante tra tasso di fibrinogeno e grado di densità ottica raggiunto alla fine della coagulazione, nell'equazione può dirsi che D esprime anche la quantità di fibrina formatasi e che quindi sia $\frac{a+b}{2}$ quanto $\frac{a-b}{2}$ corrispondono alla metà del tasso di fibrinogeno esistente nel plasma.

L'equazione (1°) si trasforma allora in:

$$(3°)\ f - \frac{F}{2} = \frac{F}{2} \operatorname{th} \frac{V}{F/2} \left(t + \frac{T}{2}\right) \text{ in cui:}$$

f = quantità di fibrina prodotta in un momento qualunque *t* della reazione
F = quantità totale di fibrina del sangue
T = durata totale della reazione
V = velocità massima della reazione.

Non conosco le curve fototrombogrammetriche da ipocalcemia e da piastrinopenia. La prima praticamente non esiste, in quanto l'aggiunta del liquido di diluizione al plasma compensa qualunque deficienza di calcio e la rende inavvertibile. Per la seconda occorre probabilmente scendere ad un numero così basso di piastrine per osservare anomalie della curva, quale non è mai capitato sotto la mia osservazione.

e) LE CURVE FOTOTROMBOGRAMMETRICHE NELLE DIVERSE AFFEZIONI EPATICHE.

Particolare interesse poteva offrire il metodo fototrombogrammetico per lo studio della sindrone emogenica che di frequente si osserva nelle affezioni epatiche e che, clinicamente, si traduce molto spesso in un variabile ritardo nel tempo di coagulazione.

Perciò in un numero variabile di casi ho compiuto alcune ricerche sul comportamento del fototrombogramma nelle principali affezioni epatiche.

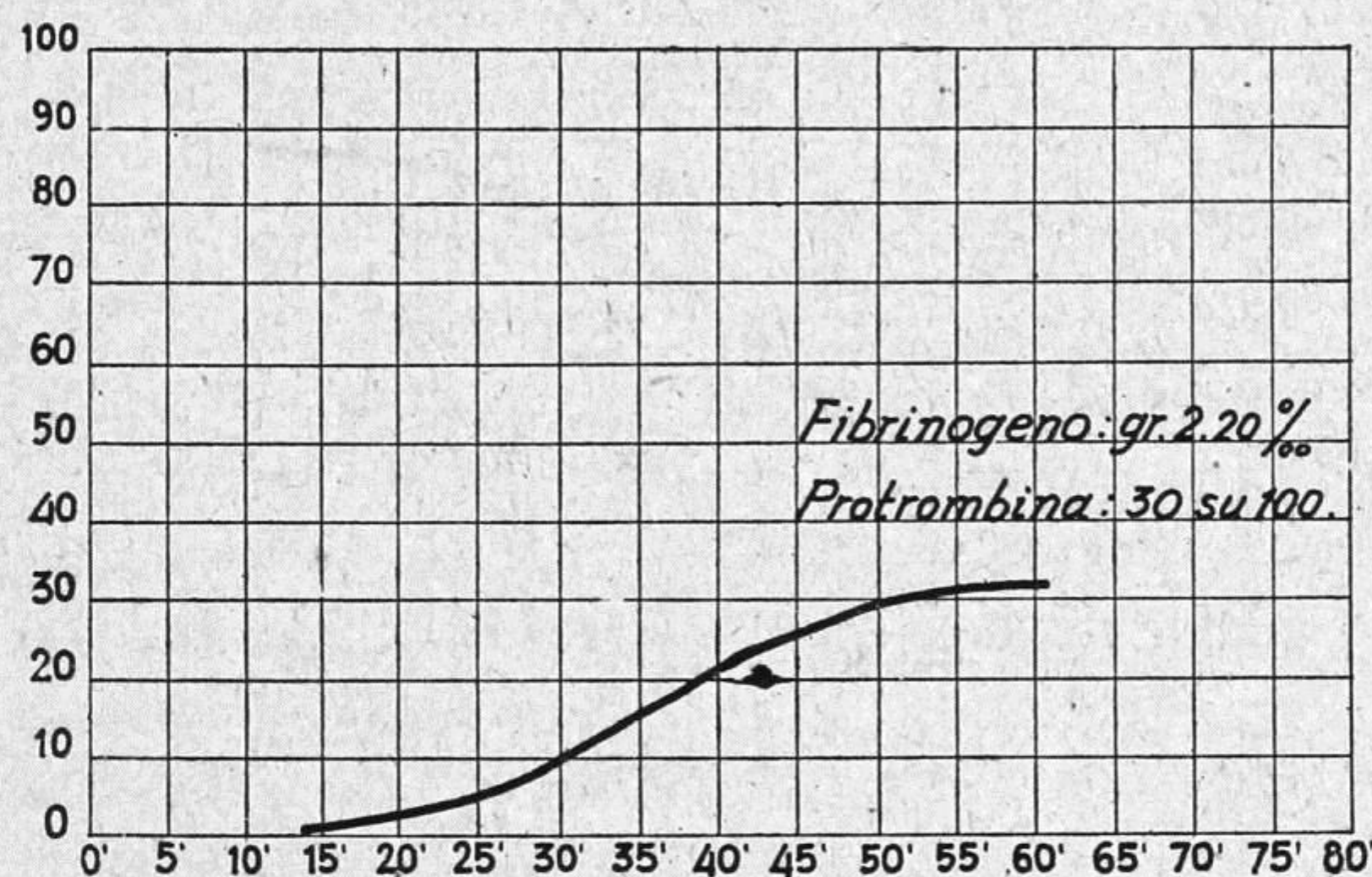



FIG. 6.

Ne ho dedotto che, nel corso delle affezioni epatiche, (specificherò in seguito quali) si possono osservare rispetto al fototrombogramma normale tipico, tre diversi tipi di curva che hanno particolari caratteristiche.

Non viene considerata la curva da deficienza acuta di fibrinogeno, quale si ha nell'atrofia giallo-acuta del fegato (2 casi) che è simile a quella già descritta nelle condizioni di ipoinosi (fig. 4).

Il primo tipo di fototrombogramma mostra una curva piuttosto appiattita ed allungata, nel senso che si osserva un modico ritardo nel tempo di coagulazione accompagnato da un basso grado di densità ottica. È il tipo di curva più frequente nei processi cirrotici e sclerotici del fegato (8 volte su 12 casi di cirrosi epatica di varia natura, 1 volta in un caso di epatite luetica sclerogommosa). L'analisi emogenica dimostra un notevole abbassamento del tasso di fibrinogeno (che il Veronese della nostra Clinica ha dimostrato pressochè costante nei processi cirrotici del fegato in fase avanzata quale espressione di una compromissione del parenchima epatico) associato ad un certo abbassamento del tasso della protrombina che si avvicina al suo valore critico o lo tocca. Il variabile ritardo nell'inizio del processo di coagulazione appare per l'appunto legato particolarmente al comportamento del tasso di protrombina (fig. 6).

Il secondo tipo di curva appare pressochè normale anche come valori raggiunti di densità ottica. Unica anomalia, di fronte ad un tempo di coagulazione perfettamente normale, il ritardo non eccessivo nell'inizio della prima

fase della curva. Emogenicamente, sono casi in cui il tasso di protrombina appare basso e prossimo al suo punto critico, che non raggiunge (fig. 7). Ho osservato questo tipo di curva in 4 su 12 casi di cirrosi epatica in fase non molto avanzata, in 2 casi di angiocolite, in 1 caso di epatite tossica, in 3 casi di epatite infettiva.

Il terzo tipo di fototrombogramma presenta una curva che appare allungata e deformata; si notano insieme e notevole ritardo nel presentarsi della fase iniziale del processo di coagulazione e grande protrazione del tempo di coagulazione (fig. 5). In questi casi (3 casi di ittero da occlusione su 3) il tasso di protrombina appare abnormemente basso ed al disotto del suo punto critico (30 %) cosicchè, come conferma il suo aspetto, la curva è riportabile ad uno stato di protrombinopenia.

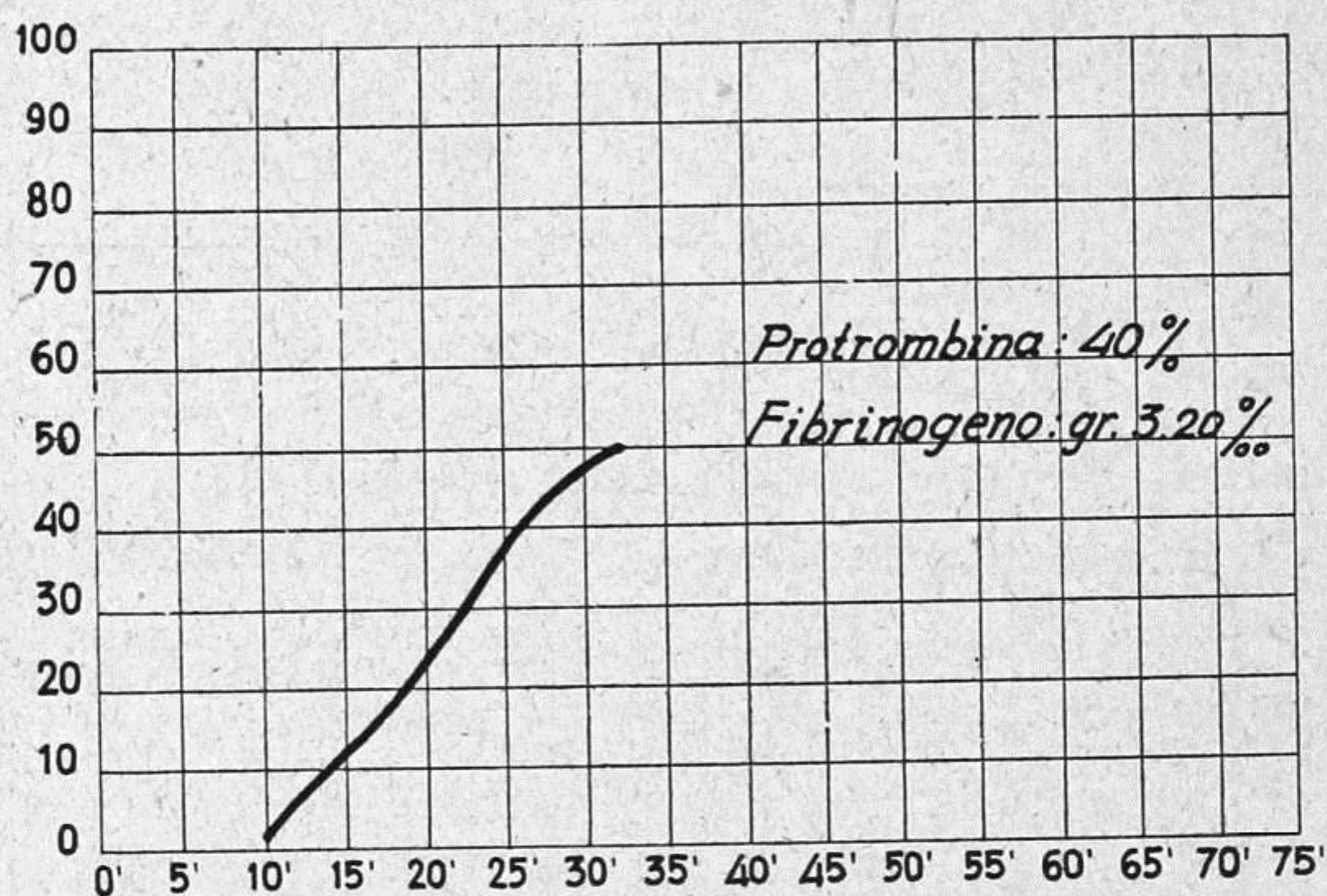



FIG. 7.

f) CONCLUSIONI.

Non sono del tutto nuovi i tentativi di studiare le modificazioni della densità ottica del plasma durante il processo di coagulazione per giudicare dell'andamento del fenomeno. Tuttavia, anche se le curve ottenute sono identiche o pressochè tali a quelle fototrombogrammetriche ora descritte e se pure si lavora su plasma non diluito si può affermare che gli altri metodi che pure utilizzano mezzi di osservazione notevolmente più precisi quale la cellula fotoelettrica (Baldes-Nygaard; Kugelmass), guardano meno da vicino il normale processo di coagulazione, perchè lo arrestano temporaneamente mediante agenti anticoagulanti (ossalato di potassio) e poi lo provocano mediante la recalcificazione con cloruro di calcio, provocando così la formazione di precipitati che, trattenuti nel coagulo di fibrina, ne aumentano la densità ottica, facendo dubitare dell'esattezza dei risultati.

Qualcuno (Klincke) ha voluto studiare invece l'andamento del processo di coagulazione attraverso le variazioni dell'effetto Tyndall; osservando che l'effetto stesso cresce con il progredire della coagulazione, decrescendo poi quando il mezzo diviene pressochè solido (fig. 8) per la totale trasformazione del fibrinogeno in fibrina.

È particolarmente importante che, attraverso il calcolo, il Klincke abbia dimostrato che la curva che si ottiene dalla determinazione della quantità di fibrina che si forma in funzione del tempo, è simile a quella che si ottiene attraverso il fototrombogramma. Ciò non fa che confermare quanto sarà detto in seguito.

Quando noi consideriamo ed analizziamo una curva fototrombogrammetrica dobbiamo contemporaneamente osservare due elementi: il grado di densità ottica massimo raggiunto e la durata del processo di coagulazione dal momento in cui il plasma è diluito nella vaschetta del fotometro al momento in cui è raggiunto il valore massimo e costante di densità ottica.

Di questi due elementi è interessante studiare il comportamento di fronte al comportamento delle costanti emogeniche.

Nessun rapporto può porsi tra tempo di coagulazione e tasso di fibrinogeno. Gli AA. francesi sono d'accordo su questo punto. Non è infrequente

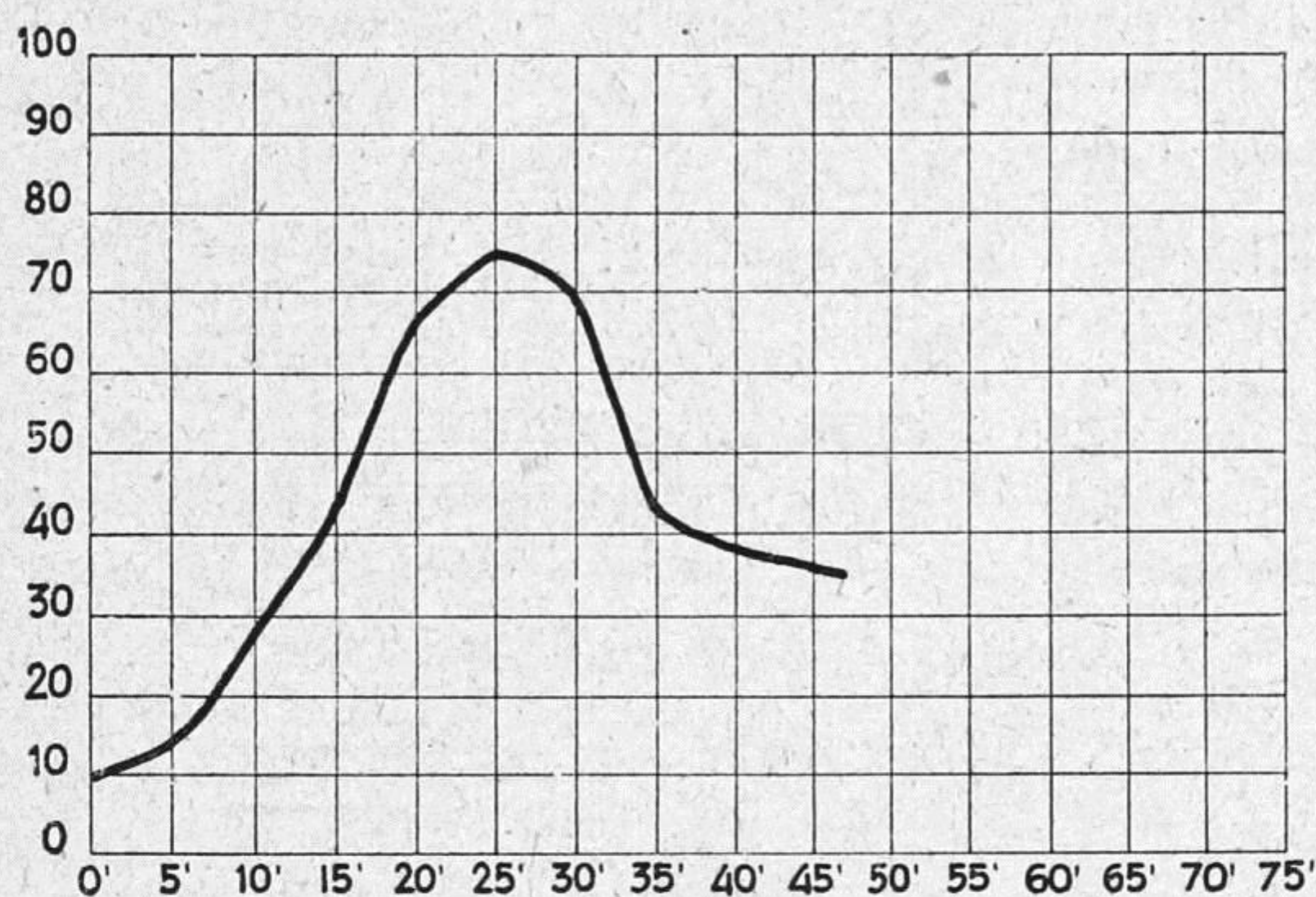



Fig. 8.

osservare con tassi di fibrinogeno bassissimi, tempi di coagulazione normali (fig. 4) e, al contrario, con normo od iperinosi, grandi protrazioni del tempo di coagulazione (fig. 5). Estrema dimostrazione del concetto: il ritardo nel tempo di coagulazione che si ha in casi di iperinosi, essendo normali tutti gli altri fattori emogenici, e di cui si è cercato di spiegare il meccanismo (fig. 3). Altri esempi sono raccolti ed estesi nello specchietto I.

Infermo (1)	Diagnosi clinica	tasso fibrinog. gr. ‰	tempo di coagulazione
G. B. (letto n. 12), m., a. 62	Ittero da occlusione	5,70	75′ (1ª fase 15′)
G. V. (letto n. 3), m., a. 55	Cirrosi epatica in fase di scompenso	0,78	30′
D. A. (letto n. 92), f., a. 34	Grave scompenso cardiaco	6,10	52′
V. G. (letto n. 35), m., a. 41	Ittero gravemente febbrile	5,40	81′ (1ª fase 18′)

(1) Tutti ricoverati nella Clinica Medica di Roma

Per tempo di coagulazione ho inteso il tempo che intercorre, nella curva fototrombogrammetrica, tra il momento in cui il plasma è diluito nella vaschetta del fotometro al momento in cui raggiunge il valore massimo e definitivo di densità ottica.

Al contrario, da tutti gli esempi esposti e dalle grafiche riportate, risulta evidente che esiste una stretta relazione tra tasso di fibrinogeno e grado di densità ottica raggiunto al termine del processo di coagulazione: non può,

tra l'altro, sfuggire che l'unica differenza sostanziale esistente tra curva da iperinosi e curva da ipoinosi è rappresentata dal grado di densità ottica raggiunto, massimo nella prima e minimo nella seconda.

E con che cosa è allora in relazione il tempo di coagulazione? Molto probabilmente con il comportamento del tasso della protrombina; sicuramente, quando l'inizio del processo di coagulazione appare particolarmente inceppato nella prima fase e protratto.

Può allora il fototrombogramma darci una idea precisa dello stato della protrombina plasmatica? No, perchè il tasso della protrombina deve abbassarsi al disotto di valori critici per determinare una sensibile protrazione del processo di coagulazione. E poi, anche in questo caso, una volta inceppata nella fase iniziale, la coagulazione si svolge stentatamente anche dopo la fase di formazione della trombina.

Pertanto, il metodo fototrombogrammetrico può essere considerato come un buon indice di orientamento sullo stato del fibrinogeno plasmatico e, attraverso l'analisi attenta del comportamento della fase iniziale e del grado di densità ottica raggiunto al termine del processo di coagulazione, sullo stato dell'altro fattore biochimico plasmatico della coagulazione: il tasso di protrombina.

Nulla può dirci il fototrombogramma, quando a base di una sindrome emogenica sono fattori ematici cellulari o vasali e comunque diversi da quelli ematici plasmatici.

Ho infatti presente un caso di sindrome emorragica in cui, mentre il fototrombogramma era perfettamente normale e normale era il tasso di fibrinogeno e sopra il valore critico quello della protrombina, la prova del laccio era intensamente positiva dopo 5', il tempo di coagulazione iniziale era di 21' e finale di 35', il tempo di emorragia di 6' 30'', la retrazione del coagulo avveniva dopo 40', le piastrine erano 54.000.

In genere, la proposta di nuove tecniche per lo studio del processo di coagulazione tende a consigliare un metodo capace, di fronte ad una qualunque anomalia, di dirci esattamente qual'è la fase ed il momento in cui il processo di coagulazione devia dalla norma, e, presumibilmente per quale ragione.

E si può affermare che dallo studio del comportamento di ogni fattore di coagulazione, fisico, fisico-chimico e biochimico del plasma nelle più diverse condizioni patologiche possono nascere metodi di esplorazione del processo di coagulazione di cui metterranno però più nettamente in evidenza le sole anomalie legate a variazioni di quel particolare fattore.

Si tratta pertanto di metodi di cui è evidente, in pura ipotesi di lavoro, il valore limitato. Il metodo di cui ci occupiamo è uno di questi e mette bene in evidenza le sole variazioni di un fattore biochimico della coagulazione, che, malgrado le apparenze, ha pochissima influenza sul comportamento del tempo di coagulazione.

Si può pertanto concludere che il grado di densità ottica raggiunto, elemento più importante di analisi di un fototrombogramma, è direttamente legato al comportamento del tasso di fibrinogeno plasmatico, così da poter essere definito direttamente proporzionale ad esso.

Questa proporzionalità è infatti costante, salvo in casi particolari in cui è alterata la prima fase del processo di coagulazione (legata al comportamento del tasso di protrombina) per cui tutto il processo di coagulazione assume un andamento irregolare.

RIASSUNTO

L'Autore, dopo aver descritto la tecnica del metodo fototrombogrammetrico, espone il suo comportamento discutendone il valore e il significato nelle condizioni normali, quelle di iperinosi, di ipoinosi e a protrombinopenia.

Conclude che il grado di densità ottica è direttamente proporzionale al tasso di fibrinogeno e che il tempo di coagulazione è inversamente proporzionale al tasso di protrombina.

BIBLIOGRAFIA

1) NEWTON KUGELMASS. Arch. Intern. de Phisiol., *21*, pag. 139, 1933.
2) KLINCKE. Klin. Wochens., pag. 869, 1931.
3) FONIO. Zeit für Klinische Med., *119*, pag. 687, 1932.
4) QUICK, STANLEY-BROWN, BANCROFT. Am. J. Med. Scienc., *190*, pag. 501, 1935.
5) BALDES-NYGAARD. Pr. Staff Meetings Mayo Clinic, *11*, pag. 705. 1936.
6) LIAN, FRUMUSAN, FACQUET, SASSIER. *Soc. méd. Hôp. Paris*, 24 aprile 1936.
7) GAUTHEREAU. *Thèse*. La Presse Médicale, 8 marzo 1938.
8) LIAN, FRUMUSAN, SASSIER. Le Sang, *8*, pag. 817, 1939.
9) STEFANINI. Arch. Scienze Mediche, *65*, pag. 512, 1940.
10) VERONESE. Ricerche in corso di pubblicazione. Clinica Medica della R. Università di Roma, 1940.

II.

CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA

Direttore: Prof. C. FRUGONI

Eliminazione urinaria dei sali biliari e modificazioni della tensione superficiale dell'orina.

Nota II. - In tema di colaluria

Dott. LUIGI MARFORI, Assistente Vol.

Molte vie sono state tentate per precisare il tasso di sali biliari nel sangue, nella bile e nell'orina: dal metodo gravimetrico per la bile [Foster e Hooper (1)] allo stalagmometrico per il sangue e l'orina [Adler (2), Brulé (3), Chabrol e Bénard (4)]; dal vecchio metodo gasometrico di Rosenthal e Falkenhausen (5) alle moderne tecniche colorimetriche di Giordano e Levi (6) e di Cottét (7), senza tuttavia ottenere, almeno per quanto riguarda l'eliminazione urinaria dei sali biliari, sicuri e concordi risultati. Onde è ancor oggi incerto e discusso se esiste una colaluria fisiologica, la cui esatta conoscenza, accanto a quella della colalemia fisiologica, costituirebbe una delle premesse fondamentali per chiarire il metabolismo dei sali biliari. Metabolismo tuttora in gran parte sconosciuto e non facile ad indagare se pensiamo che gli stessi sali biliari sono poco noti dal punto di vista chimico e nei riguardi delle possibili relazioni con gli altri costituenti della bile, (colesterina, pigmenti biliari), come ebbi occasione di osservare in una precedente nota (8). Le discordanti nozioni che abbiamo sulle quantità totali e percentuali di sali biliari nell'orina sono in gran parte dovute al fatto che nessuno dei numerosi metodi proposti soddisfa le esigenze dell'analisi quantitativa; così si spiega la grande diversità dei risultati che si trovano nella lettera-

La prima nota sull'argomento è pubblicata in « Minerva Medica », n. 5, 1941.

tura. Infatti in condizioni fisiologiche l'eliminazione urinaria dei sali biliari è risultata negativa a Neuberg (9), Katayama (10) e Jacobson (11), in minime quantità a Dragnidorff e Höhne (12), da mg. 1,37 a 5,32 nelle 24 ore a Giordano e Levi. Non meno disparati sono i dati riferiti dai diversi Autori sulla colaluria in condizioni patologiche. Nell'ittero meccanico i sali biliari aumentano nell'orina, come nel sangue, in modo cospicuo; le cifre hanno poco valore perchè troppo diverse. Da 200 mg. nelle 24 ore secondo Rosenthal e Vislicki (13) si arriva per gradi, secondo le tecniche usate, fino a 1 gr. (Chabrol e Bénard). Micheli (14) ritiene che nell'ittero catarrale i sali biliari aumentino nel sangue e nell'orina in modo cospicuo, ma sempre in misura minore che nelle forme meccaniche e più precocemente che in queste ritornano alla norma. Sempre secondo Micheli se la lesione cellulare epatica è grave, l'aumento iniziale di sali biliari è fugace e presto si ritorna a valori quasi normali nel sangue e nell'orina, ammettendo cioè una stretta dipendenza fra integrità funzionale del fegato e comparsa abnorme dei sali biliari in circolo e nell'orina.

Anche nell'ittero emolitico, ritenuto una tipica colemia pigmentaria pura (Brulé, Chabrol e Bénard) sono stati dimostrati sali biliari nel sangue e nell'orina [Giordano e Levi (15), Coppo e Marfori (16)].

Da questi brevi cenni, se risulta evidente l'incertezza che domina in tema di colaluria, di cui è ancor oggi impossibile una messa a punto di qualche interesse clinico, appare anche giustificato il tentativo di chiarire con nuove ricerche il non facile argomento.

Ho già ricordato in una nota precedente sulla colaluria (17) quante difficoltà s'incontrano nell'applicare i vari metodi sopra brevemente ricordati alla ricerca dei sali biliari nell'orina, nonostante che alcuni di questi [metodo di Giordano e Levi (6); metodo della reazione fosfo-vanillica di Cottét (7) da noi direttamente controllato (16)], diano buoni risultati per il dosaggio della colalemia. Ricordavo inoltre che malgrado tutti i tentativi fatti, l'antica e semplicissima reazione di Hay. metodo d'indagine prettamente fisica, rimane ancor oggi, da un punto di vista pratico, la sola prova di cui disponiamo per apprezzare l'eliminazione orinaria dei sali biliari. Naturalmente la prova di Hay fornisce solo un indizio qualitativo o per meglio dire svela solo un'intensa colaluria, in quanto una modesta eliminazione di sali biliari, pur frequente a riscontrarsi, sfugge alla sensibilità della reazione. Questo perchè la reazione di Hay è positiva quanto la tensione superficiale dinamica dell'orina scende al di sotto di 59 dine-cm., mentre al di sopra di questo valore limite di 59 dine-cm., la reazione di Hay è negativa, pur essendo la t.s.d. dell'orina inferiore, per la presenza in essa di sali biliari, al valore minimo di 62 dine-cm., proprio dell'urina normale. Queste conclusioni, se limitano il significato clinico della prova di Hay, mostrano tuttavia l'utilità dello studio della tensione superficiale dell'orina per meglio conoscere la colaluria degli itterici.

Alcuni Autori hanno già eseguito ricerche in tal senso sebbene disponessero di mezzi tecnici molto meno sensibili del tensiometro.

I lavori di Adlersberg (18), di Troisier (19), di Kisch e Renertz (20), di Nicholes (21), e di Basilewitsch (22), anche se non apportano pratici risultati alla soluzione della questione, testimoniano l'interesse del metodo. Nel 1921

Adlersberg (18) osserva che mentre i sali biliari introdotti nell'organismo per via endovenosa non provocano modificazioni della tensione superficiale del sangue, influiscono sensibilmente sulla tensione superficiale dell'orina, provocandone una netta diminuzione. Introdotti per os i sali biliari determinano ugualmente sebbene più tardivamente una caduta della tensione superficiale dell'orina. Nella stessa epoca Adler (2) conferma questi risultati e ne fornisce in parte l'interpretazione, che oggi abbiamo completa, grazie anche alle ricerche eseguite nella nostra Clinica da Coppo e Collaboratori.

Mentre nel sangue i sali biliari non esercitano la loro caratteristica azione batotona, nell'orina invece sembrano manifestare le loro proprietà tensioattive, senza l'intervento di fenomeni d'occultamento quali avvengono nel sangue. Ne consegue che, se per lo studio della colalemia è oggi da scartare l'indagine dei fenomeni di superficie, questo metodo conserva tutto il suo valore per lo studio della colaluria, grazie anche ai vantaggi che derivano dall'uso del tensiometro, molto più preciso e sensibile dello stalagmometro, come ho già ricordato (17) e per la mancanza di metodi chimici più sensibili degli attuali. La possibilità di seguire il decorso della colaluria mediante determinazioni ripetute della tensione superficiale dell'orina nei vasi stadi della malattia, giustifica, a mio parere, le presenti ricerche.

***

Le esperienze furono attuate determinando sistematicamente ogni 3-4 giorni, la tensione superficiale dell'orina e il tasso di sali biliari nel sangue (reazione fosfo-vanillica) di alcuni malati itterici, presi in esame dal loro ingresso in Clinica fino all'uscita o al passaggio in altro reparto. Inoltre fu più volte determinata la bilirubinemia di questi pazienti e spesso eseguite altre prove utili per precisare la fisionomia clinica di ogni caso (colesterinemia, reazione di H. v. d. Berg, di Takata-Ara, di Hay, carico di levulosio e indice di Maillard-Glogne). Le determinazioni di tensione superficiale dinamica e statica (t.s.d. e st.) furono eseguite con il tensiometro a mano di Lecomte du Noüy su orina in toto e diluita 1 a 5 e 1 a 10, ottenendo così per ogni campione di orina 6 misure di t. s., 3 di t. s. d. e 3 di t. s. st. La diluizione dell'orina rende più evidente l'azione batotona dei sali biliari: la diluizione ottimale, spesso diversa a secondo della variabile concentrazione orinaria, è quella che consente la massima caduta di t. s. in funzione del tempo [il cosidetto « time-drop » di Lecomte du Noüy (23)].

Per ovvie ragioni di precisione e di rapidità di misura ho montato il tensiometro su uno speciale sostegno mobile, che consente di lasciare immobili su un apposito banco le soluzioni in esame, imitando, sebbene con mezzi più modesti, l'analogo e utilissimo dispositivo di Lecomte du Noüy. Il vantaggio principale consiste nel poter effettuare in tal modo una precisa determinazione t. s. st.

Furono rispettate inoltre le condizioni poste da Kiesel (24) per una corretta misura della t.s. dell'orina e cioè evitare la formazione di schiuma, filtrare rapidamente per filtro poco spesso, non tener conto di urine albuminuriche e infine usare solo orina emessa di recente, non fermentata. Per quanto riguarda la tecnica della misura con il tensiometro e l'esecuzione della prova di Hay si veda la nota I sull'argomento (17); il dosaggio della colalemia mediante la rea-

zione fosfo-vanillica di Cottét è dettagliatamente descritto in una nota in collaborazione con M. Coppo (16). A tal proposito ricordo solo che il contenuto di sali biliari per mille cc. di siero è espresso in unità arbitrarie, comprese fra 1-2 mg. di acido colalico e che in vivo la reazione è chiaramente apprezzabile, secondo il nostro controllo, fino all'8‰ di sali biliari nel sangue.

***

Espongo per primi i risultati ottenuti in sedici casi d'ittero catarrale, di cui riporto per esteso gli otto più dimostrativi (v. tabella I).

Nell'esposizione schematica dei risultati sono segnati nell'ordine la casistica con relativa diagnosi clinica, il giorno di malattia in cui fu eseguito l'esame del sangue e orina, la colalemia, i valori di t. s. d. e st. dell'orina alle varie diluizioni e infine altri dati di laboratorio e osservazioni cliniche. L'inizio della forma morbosa, che è dato importante per seguire comparativamente il decorso della colalemia della t. s. dell'orina, fu stabilito in base alla deposizione anamnestica del paziente e identificato con il giorno in cui si rese manifesto l'ittero alle sclere o alla cute.

Da un primo esame dei risultati (tabella I) e senza voler trarre conclusioni per un apprezzamento quantitativo della colaluria, cui si oppongono numerose obbiezioni ricordate nella nota I (17), appare, come dato di fatto importante, *che è effettivamente possibile seguire mediante il sistematico studio della t. s. dell'orina, l'evoluzione della colaluria*, in quanto *si verificano in tutti i casi studiati più o meno evidenti modificazioni* (abbassamento) *della t. s. dell'orina.* Questa constatazione, in accordo ai risultati ottenuti in precedenti ricerche da Coppo (25), costituisce una condizione indispensabile per passare ad un esame più dettagliato dei risultati.

È importante sottolineare che nel trarre queste prime conclusioni ho ritenuto le variazioni di t. s. dell'orina dipendenti unicamente dall'azione tensio-attiva dei sali biliari, tralasciando per ora di considerare l'azione di superficie di altre sostanze che forse possono svolgere, come è noto (17) tale attività. Dai protocolli risulta:

1) *Che la caduta di t. s. è manifesta fin dai primi giorni di malattia.* In 3 casi (III, VI, VIII) il valore più basso di t. s. fu riscontrato alla prima determinazione, che corrisponde rispettivamente alla X, XII, e XIII giornata di malattia; negli altri casi la massima caduta di t. s. si è verificata più tardivamente, ma sempre nella prima metà della durata della forma morbosa, generalmente entro il 20° giorno.

2) *Che la t. s. dell'orina permane inferiore alla norma* (62 = 66 dine-cm. per la t. s. d.) *per un periodo generalmente lungo, per quanto variabile.* Nei casi più lievi l'abbassamento di t. s. perdura 8-10 giorni (caso III e VIII), in altri supera i 30 giorni. Nella maggioranza dei casi lo slivellamento della t. s. perdura quanto la sindrome clinica e cioè alla guarigione clinica corrisponde per lo più un ritorno alla norma della t.s. dell'orina, ma non sempre e a questo proposito è molto dimostrativo il caso II.

3) *Che la t. s. dell'orina si normalizza seguendo a volte un decorso regolarmente ascendente, a volte un decorso irregolare con oscillazioni e rica-*

TABELLA I.

CASISTICA e DIAGNOSI	Giorno di malattia	Colalemia U. °/oo	TENSIONE SUPERFICIALE URINE DINE CM. Dinamica — Diluizione 1	1/5	1/10	Statica 1	1/5	1/10	*OSSERVAZIONI*
1) F. Aless.	15°	32	61,6	66,4	73,2	54,6	58,4	64,3	Ittero intenso con oltre 5 mg % di bilirubinemia. Reaz. di Hay: negativa. Guarigione clinica in 27° g.
Ittero catarrale	18°	36	62,3	65,6	74,3	55,1	58,2	64,8	
	21°	32	60,5	64,5	72,4	52,5	57,9	63,2	
	24°	20	64,1	73,6	75,3	56,2	65,1	66,3	
	27°	8	66,4	77,5	78,6	62,9	69,4	69,9	
2) D. Giorgio	7°	24	61,8	65,8	73,9	54,9	59,7	63,7	Bilirubinemia: mg 6,25 %. Takata: negativa Reaz. di Hay: positiva. Al 30° giorno guarigione clinica: non prurito.
Ittero catarrale	11°	14	55,4	62,3	71,2	51,4	56,2	61,1	
	14°	42	56,5	63,4	71,9	50,9	56,9	62,2	
	17	17	54,6	61,8	70,7	50,1	55,7	60,4	
	21°	20	51,7	60,1	66,8	48,9	55,2	57,1	
	25°	8	52,0	60,0	67,2	48,4	54,6	57,4	
	29°	8	54,6	61,7	70,1	50,6	56,1	59,8	
3) S. Benedetto	10°	72	58,2	64,2	70,6	53,4	60,4	64,5	Ittero intenso con bilirubinemia di mg 7,57 %. Permane prurito
Ittero catarrale	13°	50	62,4	73,1	74,8	55,2	64,6	68,1	
	18°	34	64,2	74,5	77,2	57,6	65,5	69,9	
	23°	10	63,8	74,1	77,8	57,3	64,9	68,8	
4) B. Giuseppe	7°	40	58,9	70,6	75,1	54,1	63,2	69,3	La bilirubinemia raggiunge il massimo in 22 g. (mg 5,25 %). Il paz viene dimesso in 33° g. con lieve sub-ittero e scarsissimo prurito.
Ittero catarrale	12°	76	58,5	69,7	74,3	53,4	62,4	68,7	
	17°	75	57,8	69,3	73,7	52,6	61,9	67,5	
	22°	80	57,0	68,5	73,0	51,6	61,7	66,8	
	27°	75	58,1	69,2	73,4	53,2	62,3	67,1	
	32°	80	59,4	71,4	75,6	54,1	64,2	69,8	
5) S. Pietro	15°	40	57,1	66,2	69,8	54,1	61,4	66,0	Bilirubinemia mg. 7,55 %. Reaz. di Takata: negativa. Colesterinemia: mg. 164 %. Guarigione clinica in 37° g.
Ittero catarrale in soggetto con epato-splenomegalia probabilmente luetica.	18°	32	56,9	66,0	69,5	53,6	61,1	65,8	
	21°	16	58,4	68,4	72,6	55,6	63,2	68,4	
	24°	20	58,7	69,0	73,1	55,4	64,5	69,2	
	27°	8	64,4	72,0	75,9	61,8	66,8	71,5	
	30°	indoss.	66,2	74,9	76,5	63,8	69,2	71,6	
	35°		65,9	74,8	75,9	63,4	69,5	71,3	

Segue: Tabella I.

CASISTICA e DIAGNOSI	Giorno di malattia	Colalemia U. ‰	TENSIONE SUPERFICIALE URINE DINE CM. Dinamica			Statica			OSSERVAZIONI
			Diluizione						
			1	1/5	1/10	1	1/5	1/10	
6) Q. Gaetano	12°	22	59,2	68,1	71,6	53,6	59,3	63,1	Fino al 21° g. bilirubinemia elevata (mg 8 %), poi diminuisce rapidamente. Guarigione clinica in 37° g.
Ittero catarrale	15°	36	59,3	69,7	71,3	53,9	60,5	62,8	
	18°	20	60,8	70,5	74,6	54,2	62,1	65,9	
	21°	20	62 8	72,0	75,3	56,2	63,4	67,1	
	24°	34	64,2	73,8	76,2	58,1	65,1	68,4	
	27°	10	61,6	70,9	74,9	55,4	63,0	66,2	
	30°	18	61,9	70,8	74,7	56,0	62,2	65,8	
	33°	8	62,7	72,8	75,5	55,9	64,1	67,4	
	36°	indos.	65,0	74,1	76,8	59,1	65,7	68,6	
7) G. Maria	12°	80	59,5	67,9	73,0	55,6	63,4	67,5	Bilirubinemia elevata con oscillazioni da 8 mg a 19 %. Intenso prurito. Takata: negativa Colesterinemia: mg. 158 %. Esce ancora itterico in 40° g. contro il parere dei medici.
Ittero catarrale	15°	56	60,4	70,1	74,7	56,1	65,4	68,4	
	18°	48	62,4	71,4	76,1	58,2	66,8	69,7	
	21°	36	61,7	69,9	74,8	57,3	64,9	68,8	
	24°	20	58,0	66,2	71,1	54,1	61,4	66,3	
	27°	16	60,4	69,8	74,5	57,9	65,1	68,1	
	30°	12	59,2	68,1	72,9	55,3	64,3	67,2	
	33°	22	60,8	69,9	74,7	56,4	65,1	68,4	
	36°	15	60,5	70,1	74,6	56,7	65,6	68,5	
	39°	20	59,3	67,5	73,1	55,6	62,8	67,5	
8) S. Angelo	8°	48	59,7	68,0	72,3	55,8	60,4	65,4	Bilirubinemia: mg. 2,07 %. Guarigione clinica in 20° g.
Ittero catarrale	12°	40	64,6	73,8	77,4	59,9	65,2	69,8	
	16°	30	64,3	74,1	78,1	60,1	65,4	70,8	
	20°	22	64,3	74,0	77,6	59,8	65,1	70,5	

dute. Quest'ultimo particolare comportamento della t. s. dell'orina nel periodo di guarigione dell'ittero, già osservato da Coppo (25), può ben interpretarsi come una fase di assestamento della colaluria, che precede il ritorno alla norma.

4) *Che non c'è nella maggior parte dei casi un rapporto diretto fra colalemia e slivellamento della t. s. dell'orina.* Stabilire un rapporto fra i due fattori riesce impossibile, perchè si passa da casi con comportamento analogo ad altri in cui colalemia e t. s. dell'orina sembrano procedere in senso inverso.

Particolarmente dimostrativo è il caso VIII in cui nello stesso giorno (XII) accanto ad una notevole colalemia (40 ‰) coesisteva una t. s. dell'orina normale. Sembra quindi di poter affermare che l'eliminazione renale dei sali bi-

liari, espressa dallo slivellamento della t. s. dell'orina, non dipende esclusivamente e unicamente dalla concentrazione di questi nel sangue, onde la prima sarebbe in funzione della seconda ma che intervengono altri fattori, fra cui la

TABELLA II.

CASISTICA e DIAGNOSI	Giorno di malattia	Colalemia U. %	TENSIONE SUPERFICIALE URINE DINE-CM. Dinamica 1	Dinamica 1/5	Dinamica 1/10	Statica 1	Statica 1/5	Statica 1/10	OSSERVAZIONI
1) P. Maria Ittero da stasi per neoplasia pancreatica.	22°	36	61,5	70,5	74,0	57,2	64,7	70,6	Bilirubinemia: mg 7 %. Forte prurito. Reaz. di Takata: parzial. positiva. Colesterinemia: mg 266 %. In reparto chirurgico per derivaz. biliare.
	25°	44	56,6	65,9	66,6	52,1	58,9	62,3	
	28°	32	63,5	74,9	76,0	59,1	69,4	71,8	
	31°	26	61,0	69,2	74,1	57,0	63,9	69,5	
	34°	44	62,0	73,0	75,1	57,8	67,8	71,0	
2) P. Carlo Ittero da stasi per ostruzione del coledoco da calcolo (?).	42°	indos.	57,9	66,2	70,3	55,0	62,3	64,8	Bilirubinemia: mg 3,4 %. Forte prurito. Reaz. di Takata: negativa.
	45°	indos.	55,6	65,4	69,3	52,8	61,2	64,1	
	48°	10	57,6	66,0	70,1	55,0	62,1	64,9	
	51°	10	58,8	68,3	71,2	56,1	63,9	66 8	
	54°	12	60,8	70,7	73,2	58,8	65,8	68,1	
3) F. Giulio Ittero da stasi per neoplasia della papilla.	80°	125	57,1	66,1	69,9	53,3	64,1	67,0	Ittero intenso (mg. 8 %). Scarso prurito Reaz. di Takata: parzial. positiva.
	85°	90	57,0	65,9	69,4	55,6	63,7	66,8	
	90°	90	59,7	68,8	72,1	58,3	65,5	69,2	
4) C. Giuseppe Ittero da stasi per neoplasia pancreatica.	22°	60	60,6	68,5	70,9	56,3	63,5	66,4	Ittero intenso con bilirubinemia di 10 mg. %.
	25°	57	56,8	63,2	65,8	52,4	58,4	61,2	
	28°	52	63,3	70,0	72,8	58,9	65,2	67,4	
	31°	32	62,6	69,8	72,5	58,1	65,0	67,5	
5) S. Messio. Ittero da stasi per neoplasia pancreatica	36°	72	58,7	67,5	70,0	57,0	62,7	64,6	La bilirubinemia oscilla su 5-8 mg per cento. Reaz. di Takata: negativa. Prurito intensissimo. In 60° g. il paz. viene operato di colecisto-gastrostomia.
	39°	44	59,9	66,7	71,0	58,1	61,3	65,4	
	44°	57	59,1	66,8	70,6	56,9	61,9	65,0	
	48°	52	57,0	63,6	68,1	54,8	59,1	63,0	
	55°	40	60,4	67,8	71,6	58,1	63,5	64,9	
	58°	36	58,7	67,0	69,8	56,2	62,8	65,1	
	63°	48	53,2	62,1	66,4	51,0	57,6	61,7	
	68°	92	51,6	60,0	64,8	49,2	55,8	60,0	

buona funzionalità del parenchima epatico, e di quello renale in ispecie, giocano un ruolo importante per quanto imprecisato.

A questo punto è possibile trarre dal comportamento della t. s. dell'orina uno schema abbastanza esatto del decorso della colaluria nell'ittero catarrale. In linea generale si può dire che l'eliminazione renale dei sali biliari aumenta patologicamente già nei primi giorni di malattia, raggiunge i valori più alti nei giorni immediatamente successivi, in media dal 15° al 25° giorno, infine ritorna più o meno rapidamente alla norma seguendo, a volte un decorso regolare e progressivo, a volte un ritmo irregolare, a sbalzi.

Dai risultati prima esposti e da queste conclusioni derivano considerazioni di più stretto interesse clinico, che ritengo più utile discutere in seguito, dopo aver esposto i dati ottenuti in altri tipi d'ittero e precisamente in 12 casi d'ittero da stasi per ostruzione meccanica del coledoco da neoplasia o da calcolo. Nella tabella II sono segnati nell'ordine già indicato in precedenza i risultati ottenuti in 5 casi, scelti fra i più dimostrativi. Si tratta di 4 soggetti affetti da ittero completo per neoplasia pancreatica ed uno da ittero meccanico per calcolosi del coledoco.

Risulta anche quì evidente (tabella II) *in tutti i casi una sensibile caduta della t. s. dell'orina.* Lo slivellamento della t. s. rimane più o meno costante durante il periodo d'osservazione e non appaiono, come invece nell'ittero catarrale, caratteristiche modificazioni della t. s. dell'orina nei vari stadi della malattia. Dato l'ostacolo permanente (calcolo o neoplasia) che blocca il deflusso biliare, questo tipo d'ittero offre poco interesse per lo studio della colaluria, onde si può constatare che esiste sempre una colaluria, generalmente intensa, di cui è però difficile precisare l'epoca di comparsa e la durata. A questa più o meno cospicua eliminazione urinaria dei sali biliari corrisponde una colalemia per lo più imponente, raggiungendosi spesso valori che si osservano raramente nell'ittero catarrale. Questo però non significa che si riscontri sempre parallelismo fra sali biliari nel sangue e nell'orina, in quanto non è difficile osservare eccezioni, come, per esempio, il caso II (tabella II). In questo soggetto con ritenzione biliare per ostruzione del coledoco per probabile calcolo, malgrado l'ittero intenso che si prolunga da oltre 40 giorni, cui fa eco una forte caduta della t. s. dell'orina, la colalemia fu sempre modesta (10-12 ‰). Una spiegazione di questa dissociazione fra colalemia e colaluria e sopratutto della scarsa concentrazione nel sangue dei sali biliari è ben difficile. Neppure una diffusa alterazione funzionale del fegato, tale da rendere molto scarsa la produzione dei sali biliari e quindi la loro successiva immissione in circolo, può spiegare la scarsa colalemia e la contemporanea forte colaluria, che ha persistito per tutto il periodo d'osservazione. Del resto tutte le prove di funzionalità epatica deposero concordemente per una completa attività del fegato, apparso anche all'ispezione diretta, in occasione dell'intervento chirurgico per derivazione biliare, in condizioni normali. Solo ammettendo con Chabrol (26) l'intervento di un fattore renale e cioè l'esistenza in alcuni soggetti di una soglia renale più bassa che di norma per i sali biliari, si può comprendere la forte colaluria senza analoga colalemia osservata in questo e in altri casi.

Ma a prescindere da ogni discussione sul meccanismo regolatore della colaluria e colalemia, che richiederebbe una casistica ben più vasta, a me preme

solo sottolineare che *non sempre esiste un parallelismo fra concentrazione dei sali biliari nel sangue ed eliminazione urinaria*, analogamente a quanto era stato osservato nell'ittero catarrale.

Da un punto di vista generale i risultati ottenuti nei 2 gruppi di pazienti studiati (28 casi) mostrano che non sempre sintomatologia itterica e colaluria procedono d'accordo, specialmente nel periodo di guarigione dell'ittero catarrale. Se in alcuni casi la guarigione clinica è preceduta o accompagnata dalla normalizzazione della t. s. dell'orina, indice della non più patologica eliminazione urinaria dei sali biliari, in altri la t. s. persiste inferiore alla norma per un periodo più o meno lungo, anche se nel sangue e nell'orina non si trovano quantità patologiche di pigmenti biliari. Questa dissociazione fra bilingenesi salina e pigmentaria a favore dei sali biliari nel periodo terminale della malattia può spiegare i disturbi gastro-enterici, che a volte si osservano dopo la guarigione clinica dell'ittero. A tal proposito ricordo che Chabrol (26) in uno studio sulle colalemie senza ittero ha riscontrato la presenza nel sangue di sali biliari senza analoga bilirubinemia in sofferenti di cefalee ostinate e di stipsi, che i ull'altro presentavano di anormale. Anche il voluto rapporto fra prurito degli itterici e ritenzione dei sali biliari non trova sempre conferma nei miei risultati; esistono casi, e fra questi è tipico il caso II (tabella I), con forte colalemia e conseguente caduta della t. s. delle urine, che decorrono senza o con scarsissimo prurito, dimostrando ancora una volta che la dipendenza fra i due fenomeni non è tanto semplice come si vorrebbe. Infine richiamo l'attenzione sul fatto che non sempre la rapida diminuzione dei sali biliari nel sangue e nell'orina è indice dell'aggravarsi della sindrome itterica, tanto che secondo alcuni la scomparsa della colalemia e colaluria nel decorso di un ittero completo può preludere all'instaurarsi di un'atrofia gialla acuta del fegato. A mio parere è eccessivo ammettere in tutti i casi un rapporto fra comportamento della colalemia e colaluria e funzionalità epatica, in quanto, come ho più volte constatato nel decorso di vari itteri, quelle variano assai sensibilmente senza che l'indagine funzionale del fegato, che purtroppo è assai limitata nel campo della biligênesi salina, giustifichi tali variazioni e senza che l'ulteriore decorso della malattia confermi il loro infausto valore prognostico.

*
* *

Dall'insieme dei risultati esposti appare che la caduta della t. s. dell'orina è una caratteristica costante dell'ittero di una cera intensità, sia dovuto a epatite semplice sia a ostacolo meccanico delle grandi vie biliari per calcolo o neoplasia.

Si è visto che si riesce con questo metodo d'indagine, sistematicamente attuato, a conoscere il comportamento della colaluria nelle varie fasi della malattia, perchè si può precisarne l'inizio, la durata e, sebbene non quantitativamente, l'intensità, onde lo scopo delle presenti ricerche, quale fu enunciato in principio, risulta raggiunto.

Appunto per i discreti risultati ottenuti è logico chiedersi se si può con il metodo tensiometrico ottenere qualche cosa di più e precisamente arrivare al dosaggio della colaluria.

Per far questo occorre trasformare i valori di t. s. dell'orina in precise quantità di sali biliari e cioè determinare per ogni caduta di t. s. dell'orina itterica, i mg. di sali biliari necessari per ottenere una corrispondente caduta di t. s.

L'utilità pratica di questo tentativo è tanto più manifesta se si tiene presente che non esiste alcun metodo chimico, attuabile in clinica, che riesca a dosare la colaluria.

La via migliore per risolvere il problema è senza dubbio quella già seguita da Duco e Panza (27), in quanto essi hanno proposto un metodo che tende ad eliminare dall'orina tutte le sostanze tensio-attive, eccettuati i sali biliari, per ottenere che le variazioni di t. s. dell'orina siano funzione esclusiva dei sali medesimi.

Ma il metodo, consigliato dagli AA. e che si basa sull'abbassamento del pH orinario mediante acido fosforico fino a pH 2 circa, che corrisponderebbe al punto isoelettrico dei sali biliari, si è dimostrato inesatto (Coppo) (25).

Un'altra via è data dal confronto fra il valore di t. s. dell'orina in esame e quello di un'orina normale o di una soluzione, preparata artificialmente simile all'orina, di cui è noto il titolo di sali biliari. Per brevità tralascio ogni discussione sull'esattezza di questo procedimento, che si troverà esaurientemente vagliato nel lavoro sopracitato di Coppo; piuttosto ricordo solo che i risultati più attendibili sembrano aversi confrontando il valore di t. s. dell'orina in esame e la quantità di sali biliari che occorre aggiungere ad un'orina normale per avere un egual valore di t. s. Seguendo questo principio, che tuttavia anche da un punto di vista teorico si offre ad obiezioni, ho eseguito alcune ricerche a carattere orientativo nell'intento di stabilire se esiste realmente la possibilità di dosare per via tensiometrica la colaluria.

La tecnica adottata è semplice: stabilita da prima la t. s. di ogni orina in esame, proveniente da soggetti sani o comunque non itterici e che deve essere emessa di recente, altrimenti la fermentazione ammoniacale alterando il pH originario dell'orina falsifica ogni risultato, ne prelevavo 8 cc. in varie provette. Aggiungevo poi in ognuna quantità progressive di una soluzione al 0,1 % di glicolato sodico, preparata volta per volta, fino ad ottenere positiva la reazione di Hay. A questo punto determinavo al tensiometro la t. s. di ogni campione di orina.

Come è facile capire, cercavo di stabilire, analogamente a quanto ha fatto Chabrol (28), per via stalagmometrica, una scala di valori di t. s. che partisse dal valore della t. s. d. dell'orina normale (62-66 dine-cm.) fino ad arrivare a valori nettamente patologici (positività della reazione di Hay), quali appunto si riscontrano negli itterici. Ottenuta questa scala, si sarebbe potuto facilmente costruire una tabella di facile lettura, in cui ai vari valori di t. s. dell'orina avrebbero corrisposto equivalenti percentuali di sali biliari, in modo da poter conoscere rapidamente la colaluria dell'orina in esame.

I risultati ottenuti in qualche centinaio di prove si possono così riassumere:

1) *Nelle orine normali*, la cui t. s. d. oscilla alla misura tensiometrica (tensiometro a mano di Lecomte du Noüy) fra 62-66 dine-cm., *la quantità di sali biliari (glicolato sodico) che occorre aggiungere per avere nettamente positiva la reazione di Hay, e cioè per portare la t. s. d. al di sotto di* 59 *dine-cm.*,

è variabile. Espressa in percentuali la proporzione è la seguente: nell'84 % dei casi sono sufficienti 25-30 mg. di glocolato sodico per 100 cc. d'orina per avere la Hay positiva; nel rimanente 16 % di casi occorrono quantità molto diverse, che oscillano da minimi di 5-16 mg. a massimi di 40-50 mg. % cc. d'orina.

2) *non è sempre possibile ottenere mediante l'aggiunta di quantità progressivamente crescenti di sali biliari corrispondenti graduali variazioni della t. s. dell'orina*, in quanto si riscontrano a volte orine in cui minime quantità di glicolato sodico provocano una brusca caduta della t. s., oltre i valori desiderati, nè si riesce a modificare in alcun modo tale comportamento, che sembra esprimere la rottura di un equilibrio fisico-chimico del sistema in esame.

Questo fenomeno, benchè in condizioni esattamnte opposte, richiama alla mente quanto ha osservato Coppo (25) nel siero d'itterici; egli vide che la t. s. del siero non diminuisce per effetto della presenza dei sali biliari, accertati chimicamente. Nel siero itterico cioè l'azione batotona dei sali biliari non si verifica. Esiste dunque un « potere tampone » del siero, per il quale esso riesce a mantenere costante la sua tensione superficiale. Ora anche nell'orina sembra di poter prospettare l'esistenza di un analogo « potere tampone », sebbene di minore intensità e più facilmente esauribile che nel sangue. Tale fenomeno, che richiederebbe ricerche più rigorose per poterne precisare la portata, ha evidentemente un valore finalistico, a protezione di una costante fisico-chimica del sangue e dell'orina.

Di fronte a questi risultati, che confermano ancora una volta la complessità dell'orina nei riguardi dei fenomeni di superficie che in essa si svolgono, dobbiamo rinunciare ad ogni tentativo di dosaggio tensiometrico della colaluria, accontentandoci di conoscerne solo a grandi linee l'intensità, come risulta dalle ricerche per prime esposte in questa nota.

Riassunto

L'A. ha studiato la tensione superficiale dinamica e statica dell'orina di itterici, per ittero catarrale e da stasi per calcolo o neoplasia, durante tutto il decorso della malattia. Ha potuto stabilire curve di tensione superficiale, che esprimono l'evolvere della colaluria durante il decorso dell'ittero e quindi precisarne l'inizio, la durata e, sebbene non quantitativamente, l'intensità.

Ha tentato inoltre di dosare per via tensiometrica la colaluria, senza tuttavia ottenere risultati tali, da consentire la trasformazione dei valori di tensione superficiale in percentuali di sali biliari eliminati nell'orina itterica.

BIBLIOGRAFIA

1) Foster e Hooper. Vedi relaz. sulla sistemaz. clinica degli itteri. F. Micheli. XLI Congr. Med. Int., 1935, 17.

2) Adler A. *Über Verhalten und Wirkung von Gallensäuren im Organismus*. Experim. Mediz., *46*, 1925, 372.

3) Brulè M. *Recherches sur les ictères*. Masson éd., Paris, 1919.

4) Chabrol E. e Bénard H. *Les ictères*. Masson éd., Paris, 1921.

5) Rosenthal E. e Falkenhausen M. Klin. Woch., *32*, 1923, 1487.

6) Giordano C. e Levi C. Arch. Sc. Med., 53, 1929, 10.

7) Cottét J. *Une nouvelle technique de dosage des sels biliares*. Le François éd., Paris 1935.

8) Marfori L. *Sul comportamento dei sali biliari introdotti endovena*. La Clinica. Bologna, 1937.

9) NEUBERG. v. (14) *Relaz. sugli itteri.* Bologna, 1935, 17.
10) KATAYAMA. Arch. of Internat. Med., 42, 1928, 916.
11) JACOBSON. v. (14) *Relaz. sugli itteri.* Bologna, 1935, 17.
12) DRAGNIDORFF e HÖHNE. v. (14) *Relazione sugli itteri.* Bologna, 1935, 7.
14) ROSENTHAL e VISLICKI. *Ibidem.*
14) MICHELI F. *Relaz. sugli itteri.* Bologna, 1935, 8.
15) GIORDANO C. e LEVI C. Giorn. R. Accad. Med. Torino, 1919, 128.
16) COPPO M. e MARFORI L. *Controllo chimico e clinico della reaz. fosfo-vanillica.* Rass. di Fisiopat., *5*, 1937.
17) MARFORI L. *Significato clinico e chimico-fisico della reaz. di Hay.* Minerva Med., *5*, 1941.
18) ADLERSBERG. Zeitschr. exp. Med., 42, 1921. 144.
19) TROISIER. Bull. Soc. Med. Hôp., *37*, 1931, 1390.
20) KISCH e RENERTZ. Int. Zeit. physik-chem., Biol., *1*, 1934, 354.
21) NICHOLES. Bull. J. Hopkins Hôp., *42*, 1928, 358.
22) BASILEWITSCH. Arch. Mal. App. dig., *20*, 1930, 1079.
23) LECOMTE DU NOÜY. *Equil. superf. des solutions colloïdales.* Masson éd., Paris, 1929.
24) KIESEL K. Bioch. Zeitschr., *149*, 1924, 339.
25) COPPO M. *Considérations sur la tens. superf. du sérum et de l'urine.* J. de Phys. et Pathol. Génér., *34*, 1936, 1.
26) CHABROL E. Presse méd., *90*, 1937, 356.
27) DUCO C. L. e PANZA P. T. La Semana Med., *37*, 1930, 1193.
28) CHABOL E. *Les ictères.* Masson éd., Parigi, 1932, pag. 94-98.

III

ISTITUTO DI PATOLOGIA MEDICA E METODOLOGIA CLINICA
DELLA R. UNIVERSITÀ DI NAPOLI
Direttore: Prof. G. DI GUGLIELMO

DIVISIONE MEDICA FEMMINILE DELL'OSPEDALE CIVILE DI VICENZA
Direttore: Prof. A. BERTI

Nuovo contributo alla conoscenza della mielosi emocitoblastica.

Dott. NEVIO QUATTRIN

Aspetti singolari della mielosi emocitoblastica. — Le indagini cliniche e sperimentali che in questi ultimi tempi sono state condotte con rinnovato ardore sui processi leucemici hanno posto gli studiosi di fronte a problemi formidabili che parevano ormai se non superati almeno in procinto d'essere risolti. La scoperta dei vari ceppi di leucemie animali spontanee trasmissibili, la possibilità di determinare quadri similleucemici se non proprio leucemici (Storti) con alcuni potenti agenti cancerigeni, lo studio clinico ed anatomo-istopatologico sempre più vasto e fecondo della mielosi eritremica acuta di Di Guglielmo, credo siano gli argomenti ematologici di maggiore attualità e per i quali è lecito prevedere ancora larga messe di risultati.

Anche la mielosi emocitoblastica (m. e.), però, per quanto ormai considerata come malattia relativamente frequente e ben nota nelle sue manifestazioni cliniche ed anatomo-istologiche, è stata recentissimamente ripresa in esame e resta pur sempre un argomento di grande attrattiva.

Molti e diversi fra loro sono i fattori particolari che concorrono a porre questa malattia in un posto preminente, ma i principali mi paiono i seguenti:

1° Nel suo quadro tipico, la m. e. può essere considerata l'espressione

più pura del processo leucemico acuto od acutissimo e potrebbe perciò porsi a raffronto con la mielosi eritremica acuta nel suo quadro più puro di anaplasia eritroblastica.

2° Mentre è stato possibile scoprire e trasmettere di animale in animale linfosi e mielosi granuloblastiche acute e croniche, monoblastemie, eritroleucemie, reticoloendoteliosi con eritremia, non mi consta sia stato ancora isolato e trasmesso un ceppo di m. e. pura.

3° Molti casi di m. e. pura vengono da alcuni studiosi staccati sopratutto etiopatogeneticamente dal gruppo delle leucemie croniche ed avvicinati invece, specie dal lato clinico, ai processi settici di etiologia il più spesso ignota, nonchè alle mielosi aplastiche acute con cosidetta « reazione emocitoblastica ».

È cognizione universalmente accettata che la m. e. nella sua espressione pura insorge spesso repentinamente, presenta sempre un decorso acuto od acutissimo che dura al massimo alcune settimane e si accompagna al corteo sintomatico altamente febbrile dell'imponente diatesi emorragica, della profonda anemia, dei fenomeni gangrenosi orofaringei.

Sulla base di queste conoscenze, fino a qualche anno fa si guardavano con grande diffidenza i casi — per vero rarissimi — di m. e. nei quali fosse stata descritta qualche remissione più o meno lunga ed il famoso caso di Gloor, consegnato alla letteratura come leucemia emocitoblastica passata a guarigione, veniva anche da Rohr (pure allievo di Naegeli) ripudiato come leucemia e ritenuto invece una reazione leucemoide.

Possiamo pertanto affermare che la diagnosi ematologica (centrale e periferica) di m. e. portava necessariamente con sè due conseguenze capitali: rapidissima infausta evoluzione, quadro morboso contrassegnato dai più temibili segni clinici febbrili, pseudoscorbutici ed emorragici. Non è mancata invero qualche rarissima osservazione (ad es. Fontana) in cui l'anaplasia emocitoblastica più o meno elevata decorse per qualche tempo con una sintomatologia nient'affatto acuta. Ma anche queste eccezionalissime osservazioni e quelle di Holsti, Niyri e Geldermann, o perchè non sufficientemente documentate o perchè ematologicamente non pure (in genere con screzio od orientamento ora granulo- ora linfoblastico) o perchè seguite da stabile guarigione, non potevano fino a qualche tempo fa modificare i nostri concetti sulla m. e. ed infirmare l'assioma del perfetto parallelismo fra anaplasia emopoietica ed acuzie fatale del quadro clinico.

Per questa ragione mi parve degno di particolare attenzione il caso di m. e. pura da me osservato e descritto tre anni fa e controllato con numerosi esami ematologici, midollari, splenico, decorso in quattro mesi senza il benchè minimo segno di acuzie clinica eccezion fatta per la grave anemia. Nè (1) meno interessante appare la successiva descrizione di un altro caso (bambino di 8 anni) con grave anaplasia emocitoblastica midollare e periferica decorso per circa un anno senza febbre e senza particolari sintomi di acuzie clinica fatta eccezione la modesta intermittente diatesi emorragica e gli scarsi segni di risentimento orofaringeo.

Sulla scorta di questi contributi bisogna perciò riconoscere che in qualche caso di m. e., certamente eccezionale ma di diagnosi sotto ogni aspetto

(1) Leucemia emocitoblastica pressochè asintomatica: Gazz. Osped. e Clin. 1939, 582

inoppugnabile, può esservi per tutta la durata della m. o quasi, uno stridente contrasto tra sintomatologia clinica e quadro ematologico centrale e periferico nel senso che la più grave anaplasia emopoietica sistematizzata non s'accompagna affatto od in misura proprio trascurabile ai classici segni leucemici acuti.

In tali casi non è certo fuor di luogo parlare di *mielosi emocitoblastica pura con sintomatologia subacuta o cronica.*

Del tutto recentemente anche De Filippi, in base allo studio assai documentato di un suo caso, riprendeva in esame la questione del decorso della m. e. e dimostrava la *possibilità di remissioni totali* (non solo emopoietiche ma anche cliniche) della malattia. Oltre che nel suo caso questo studioso giudicava essere avvenute sicure remissioni (persino di otto-dieci mesi) in quelli di Jackson, Henning, Marcus, Bernard.

Dobbiamo però constatare che queste osservazioni di eccezionale interesse mettono sì sotto una nuova luce la m. e. ma, anzichè infirmare il concetto di perfetto parallelismo tra acuzie clinica ed anaplasia emopoietica, ne confermano — in linea di massima — tutto il valore. Infatti in tutti questi casi — fatta qualche riserva per quello di De Filippi, nel quale all'inizio della m. il quadro clinico era in contrasto con quello ematologico — la remissione clinica andò sempre di pari passo con il profondo miglioramento del reperto ematologico, midollare e perfino linfoghiandolare (De Filippi).

A queste eccezionali osservazioni di remissione totale si ricollegano, in certo qual modo, i casi di *leucemia acuta cosidetta difasica* o con prestadio amielico e remissione (Penati). Sono questi caratterizzati da un primo periodo di malattia per solito acuto e spesso riconducibile ad un quadro settico con mielosi gravemente ipo- od aplastica (donde l'appellativo di *leucemie amieliche*), seguito da una remissione il più spesso del tutto completa della durata anche di molti mesi. Per ultimo viene ad instaurarsi un tipico quadro ematologico e clinico di leucemia acuta o subacuta.

L'importanza della documentazione di questo tipo di leucemia studiato sopratutto da Ullrich, Micheli e Penati, e da quest'ultimo ritenuto nient'affatto raro, non è certo di poco momento specialmente perchè esso potrebbe creare nuovi legami tra aplasie ed iperplasie midollari (leucemiche e leucemoidi) e far prospettare l'ipotesi della possibilità almeno teorica di reversibilità e guarigione di alcuni processi leucemici umani. D'altro canto quest'ultimo punto verrebbe a porre sotto una nuova luce i rapporti tra leucemie umane ed alcune leucemie aviarie che a volte volgono spontaneamente a guarigione (Wallbach). Possiamo pertanto concludere che la documentazione di casi di m. e. pura con sintomatologia subacuta o cronica oppure con fasi di remissione e quelli di leucemie acute o subacute cosidette difasiche riveste particolare importanza perchè ad essi sono connessi molti problemi non solo pratici ma anche etiopatogenetici riguardanti la leucemia acuta ed acutissima.

Prima di prenderli in esame vediamo le due osservazioni seguenti.

Caso I. — *Storia ed esame obbiettivo*: D. Maria, di anni 51, casalinga, coniugata, da Vicenza. Entra in Divisione medica femminile il 26 ottobre 1940 e vi muore il 28 novembre 1940. Gentilizio e collaterali senza note degne di particolare menzione. Mestruò

a 17 anni e fu eumenorroica fino a 48, epoca in cui iniziò il climaterio che si protrasse per qualche anno senza cagionare disturbi diversi dagli usuali. Uniche m. pregresse degne di nota: poliartrite reumatica acuta a 33 anni, guarita senza esiti e favo alla regione retroauricolare, molti anni fa.

Pare che la m. attuale sia insorta repentinamente circa due mesi e mezzo fa, caratterizzata da dolori addominali. febbre elevata, vomito e scariche diarroiche. Questo quadro durato un paio di giorni fu attribuito dalla p. all'ingestione di anguria e ad una infreddata. Certo è che da questo momento essa non ha più goduto buona salute e pur con qualche alternativa di discreto benessere ha avvertito spesso cefalea indi astenia sempre più grave e per ultimo dispnea da sforzo. È diventata anche notevolmente pallida pur non avendo mai sofferto la benchè minima emorragia. Alvo stittico, diuresi abbondante, appetito scarso.

Soggetto deperito ed in assai scadenti condizioni di sanguificazione. Colorito biancastro con tenue sfumatura verdognola di tutta la cute. Dermatosi eczematiforme bilaterale alle avambraccia. Lieve poliadenia inguinale, laterocervicale, ascellare.

App. dig.: Lingua umida, pallida, un po' impaniata. Nulla alle gengive nè alle fauci. Ventre simmetrico, trattabile, con pareti flaccide e portanti i segni di pregresse gravidanze. Il fegato. con margine piuttosto duro, non molto ingrossato oltrepassa di due dita l'arcata costale d. incrociando il margine destro dello splene al livello dell'arco costale controlaterale, sulla parasternale. La milza, relativamente più grossa e con margine arrotondato, con incisura palpabile, oltrepassa di tre dita l'arco costale sin.; la sua lunghezza in senso cranio-caudale e latero-mediale misura cm. 17 circa. Non segni di versamento addominale.

App. circ. resp. nerv.: Senza particolari note patologiche.

Esami vari: 27 ott. es. urine: negativo.

27 ott. radioscopia toracica: negativa.

29 ott. es. ematologico: Emazie 1.500.000; Hb. 32; I. E. 1,20; Cell. nucleate 6550.

Formula ematologica: Neut., 48; Eos., 0; Bas., 0; Linfoc., 34; Monoc.. 11; Emocitoblasti, 3; Mieloc. N., 3; Metam. N.. 3.

Schema di Arneth: I: 12; II: 52; III: 22; IV: 4; V: 0.

Reticolociti: assenti; scarsa aniso- e poichilocitosi, non policromatofilia, piastrine scarse e quasi tutte di grandi dimensioni.

29 ott. Mielobiopsia sternale: si estrae con fatica assai scarso materiale midollare, sia macro- che microscopicamente, identico a quello della biopsia seguente.

1° nov. Mielobiopsia sternale: Macroscopicamente. lo scarso materiale estratto con puntura mediante la solita tecnica, presenta un colore rosso-giallastro ed un aspetto nettamente fluido ed omogeneo per l'assenza dei caratteristici frustoli.

Microscopicamente, previa l'usuale colorazione con May-Grünwald-Giemsa, balza subito evidente il sovvertimento citologico dovuto all'intensa anaplasia emocitoblastica. Le ripetute analisi dei preparati permettono inoltre di stabilire con certezza che molti emocitoblasti, lungi dall'essere tipici, presentano tutte quelle anomalie che spesso contraddistinguono la cellula staminale delle mielosi acute e che le conferiscono quell'aspetto patologico che è proprio del paremocitoblasto: enorme sproporzione nucleo-citoplasmatica per prevalenza nucleare, nucleoli giganti, protoplasma pseudopodiforme, a volte con « deviazione cromofila », nucleo lobato e talvolta mostruoso, vacuolizzato, con contorno irregolare, mitosi picnotiche e degenerative specie nella profase (cromosoressi, cromosolisi, conglutinazione) e, più raramente, microcitiche e del tutto eccezionalmente tripolari. Mai corpi di Auer.

Altre particolarità degne di considerazione sono la grande quantità di ombre di Gumprecht quasi tutte riconducibili ad emocitoblasti, l'assenza di megacariociti e piastrine nonchè di eritroblasti, di policromatofilia, di anisocromia; scarsissima l'anisocitosi e poichilocitosi delle emazie mature.

Nel sistema granuloblastico si nota: asincronismo di maturazione nucleo-granulo-citoplasmatica mieloblastica (protoplasma già nettamente acidofilo mentre il nucleo è ancora emocitoblastico e la granulazione del tutto aspecifica), mielociti con forte prevalenza di granuli azzurrofili oppure con abnorme piccolezza nucleare.

Mielogramma (su 1000 elementi): Emocitoblasti, 78,3; Mieloblasti N.: 3,5; Mieloblasti

E., 0.1; Mieloblasti B., 0.1; Promielociti N., 2.1; Promielociti E., 0.1; Mielociti N., 8.1; Mielociti E., 0.1; Mielociti B., 0.1; Metamielociti N., 6.2; Metamielociti E., 0.4; Proeritroblasti, 0.1; Plasmacellule, 0.4.

Curva di maturazione granuloblastica: Mieloblasti, 17; Promielociti, 10; Mielociti, 42; Metamielociti, 31.

Quota cariocinetica totale: 8 ‰.

Indice cariocinetico emocitoblastico: 9 ‰.

Indice cariocinetico granuloblastico: 9 ‰.

Rapporto granulo-eritroblastico: 212/1.

Rapporto emocitogranulo-eritroblastico: 995/1.

Curva cariologica emocitoblastica: Profasi, 40; Metafasi, 30; Anafasi, 10; Telofasi, 20.

Rapporto $\frac{\text{Profasi + Metafasi}}{\text{Anafasi + Telofasi}}$: Mieloide totale 2,29. Emocitoblastico 2,23.

2 nov. Prove emogeniche.

Prova del laccio (Frugoni-Grocco) positiva (++).

Tempo di coagulazione (Bürker): 3'.

Tempo di emorragia (Duke): 5'.

8 nov. Conteggio cellule nucleate: 5.300; Formula ematologica: Neut., 47; Eos., 0; Bas., 1; Linfoc., 15; Monoc., 5; Cell. Türk, 0.5; Emocitoblasti, 16; Mieloc. N., 7; Metamieloc. N., 8; Eritroblasti P., 0,5.

Schema di Arneth: I: 13; II: 27; III: 58; IV: 2; V: 0.

23 nov. Es. ematologico: Emazie 1.400 000; Hb. 25; I. E.: 0,89; Cell. nucleate 30.576.

Formula ematologica: enorme preponderanza di emocitoblasti (80 %) molti dei quali con le solite atipie; la restante massa cellulare è data quasi esclusivamente da mielociti metamielociti e granulociti neutrofili giovani. Assenti gli eritroblasti ed eccezionali i reticolociti. Qualche rara piastrina.

28 nov. Prova del laccio: positiva (++).

28 nov. Mielobiopsia sternale: Anche questa volta si estrae a mala pena scarsissima quantità di midollo che s'arresta nel lume dell'ago. La quasi totalità di cellule (96 %) è data da emocitoblasti (in prevalenza paraemocitoblasti); si vedono poi in ordine descrescente di frequenza, metamielociti neutrofili, mielociti neutrofili, promielociti neutrofili, mieloblasti, plasmacellule, cellule R. E. Assenti gli eritroblasti ed i reticolociti nonchè tutti gli altri normali componenti midollari. Presente invece qualche cellula che, se non eguale, va classificata assai vicina alla primitiva cellula migrante di Di Guglielmo. Ancora più pronunciate che non nelle precedenti biopsie sono le atipie degli emocitoblasti sia a riposo che in divisione cellulare sulle quali qui non mi soffermo rimandando a due mie note in proposito. Assente la policromatofilia, assai scarsa l'aniso- e poichilocitosi, rare le mitosi.

Quota cariocinetica totale 1 ‰ (0.72 emocitoblasti, 0.28 granuloblasti).

Curva di maturazione granuloblastica: Mieloblasti, 4; Promielociti, 12; Mielociti, 34; Metamielociti, 50.

Curva cariologica emocitoblastica (su 20 mitosi): Profasi 60, Metafasi 30, Anafasi 0, Telofasi 10.

Rapporto $\frac{\text{Profasi + Metafasi}}{\text{Anafasi + Telofasi}}$: Mieloide totale 6, Emocitoblastico 9, Granuloblastico 3.

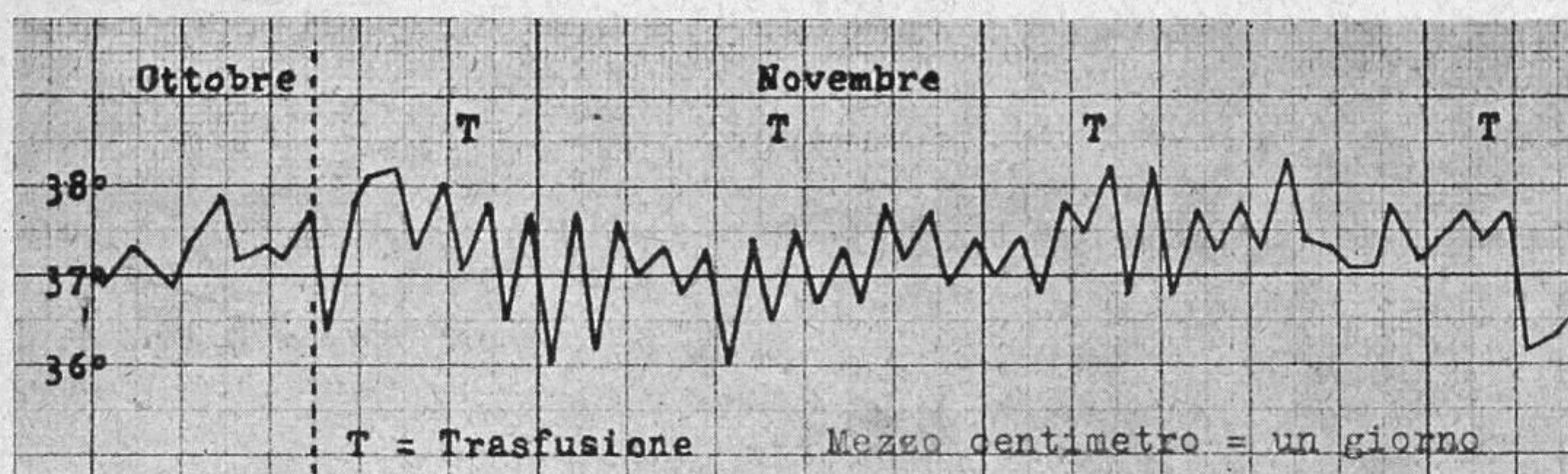
Decorso clinico: L'evoluzione del male è stata quanto mai uniforme e si potrebbe sintetizzare in un « peggioramento uniformemente accelerato », dapprima inframezzato da qualche giorno di discreto benessere (subito dopo le prime due trasfusioni).

Nei primi quindici giorni l'ammalata poteva alzarsi da letto, lavarsi, camminare e scendere le scale senza soverchie molestie e senza rilevante ambascia di respiro; negli ultimi 15, invece, fu sempre costretta a letto per un senso di grave debolezza invincibile e per la comparsa di gravissima dispnea alla minima fatica.

La febbre fu sempre assai modesta e le trasfusioni non la influenzarono in alcun modo; devo altresì aggiungere che essa non è mai stata accompagnata da sintomi particolari.

Mai apparvero emorragie, nè fenomeni pseudoscorbutici della cavità orale o del vestibolo: soltanto negli ultimi giorni di vita le gengive erano un po' tumefatte ed appena sanguinanti, a tratti.

Per quanto riguarda il volume dei visceri ipocondriaci e delle linfoghiandole superficiali, scarso mutamento si ebbe nei confronti del sopra menzionato esame obiettivo: va soltanto notato che mentre la milza conservò dimensioni pressochè invariate il fegato crebbe invece notevolmente tanto da oltrepassare di quattro dita l'arco costale.

Ottobre Novembre
T T T T
38°
37°
36°
T = Trasfusione Mezzo centimetro = un giorno

L'appressarsi della morte fu molto penoso alla paziente, perchè afflitta oltre che da conati di vomito e da senso di soffocamento (non dovuto ad ostacoli meccanici) anche da un'arsura alle fauci, da parestesie termiche (senso di improvviso calore alle estremità) o sopratutto da intollerabile irrequietezza che non le permetteva di riposare pur trovandosi in un profondo stato di abbattimento. In queste condizioni avvenne la morte dopo circa tre mesi e mezzo di malattia.

Circa un'ora dopo la morte si procede all'autopsia limitata al fegato, milza, midollo osseo, linfoghiandole inguinali. Di tutti questi organi vengono allestiti numerosi preparati per semplice apposizione e per sezioni.

Fegato: discreta infiltrazione emocitoblastica specie nel connettivo perivasale e negli spazi di Kiernan; il lume dei vasi e sopratutto lo stroma perivasale contengono numerosi elementi indifferenziati spesso con nucleo deforme, bernoccoluto, a volte anche picnotico. Le cellule proprie del parenchima epatico e così pure le cellule di Kuppfer non dimostrano alcuna partecipazione al processo leucemico. Non elementi mieloidi granuloblastici, eritroblastici, piastrinopoietici.

Milza: La tessitura dell'organo è profondamente alterata. Non si vedono che resti di follicoli Malpighiani dispersi qua e là e riconoscibili soltanto per il vasellino arterioso che li irrora. In ogni campo microscopico la polpa si presenta di tipo uniforme e costituita da gruppi di elementi quasi tutti eguali, di aspetto emocitoblastico, inframmezzati da una rete stromatica delicata. Non siderosi.

Nei preparati per apposizione facile è la discriminazione cellulare che conduce al seguente reperto: quasi assoluta anaplasia emocitoblastica con aumento però degli elementi plasmacellulari e relativamente frequente presenza di plasmacellule in varie fasi di maturazione dell'elemento reticolare originario; scarso il riscontro di cellule R. E. peraltro tipiche e così pure di eosinofili o di mastzellen. Non megacariociti, nè altri elementi mieloidi.

Linfoghiandole inguinali: Pressappoco lo stesso reperto splenico con la differenza che l'infiltrazione leucemica è un po' meno pronunciata e che più rare sono quivi le plasmacellule.

Caso II. — *Storia ed esame obiettivo*: D. Giustina, di anni nove e mezzo, da Villaverla (Vicenza). Nulla di particolare nel gentilizio.

Nata a termine da parto regolare, allattamento al seno materno per 14 mesi, dentizione e deambulazione regolari. Nessuna m. pregressa degna di nota fino a 7 anni, epoca in cui la bambina ammalò con ittero afebbrile durato 20 giorni senza particolari disturbi e seguito da un periodo altamente febbrile curato come tifo e scomparso in capo a tre-quattro settimane. Per circa un mese ripresa graduale delle forze, dell'appetito, della nutrizione, non invece della sanguificazione che permase assai scadente (pallore a quanto pare non itterico), indi nuova comparsa di febbre elevata, quotidiana, preceduta da brividi prolungati, scadimento delle forze, anemia profondissima, vomito, inquietudine.

Questo nuovo periodo di malattia, caratterizzato oltre che dai sintomi ora detti, da segni di broncopolmonite D. e di grave ipodinamia cardiovascolare (ritmo di galoppo, polso

filiforme), da cospicua epatomegalia e lieve tumore di milza durò circa tre settimane durante le quali la piccola p., versando sempre in gravi condizioni, fu dal medico di casa sottoposta ai seguenti esami:

Emocultura: negativa.

Radiografia toracica: ombre ilari molto ingrandite, notevole rinforzo della trama; ombra cardiaca quasi 2 volte il normale, probabile focolaio broncopolmonitico in risoluzione alla base D.

Es. urine: negativo sia clinicamente che microscopicamente.

Es. feci: negativo per parassiti intestinali e loro uova.

Es. ematologici: Emazie variabili fra 650.000 e 900.000; Hb. variabile fra 15 e 18; I. E. variabile fra 1 e 1.15; Leucociti: non determinati.

Striscio di sangue: discreta anisocitosi e poichilocitosi, scarsi i leucociti con predominio dei linfociti (1). Nella III settimana cominciò un lieve miglioramento delle condizioni generali, cardiache e polmonari, ma la paz. versava sempre in uno stato di estrema anemia; fu fatta allora una cura non prolungata di « Fegato Richter » e di « Cruor » per iniezioni e di arseniato di ferro ed haemoblastina per os: la febbre cominciò a discendere lentamente, ricomparve discreto appetito, scomparvero i segni broncopolmonari, si attenuò fortemente la grave ipodinamia cardiovascolare e diminuì il pallore. Il numero delle emazie crebbe fino a 2.300.000 per mmc. Dopo un altro mese circa di discreto benessere la piccola p. ebbe una transitoria ricaduta broncopneumonica, che però superò in una settimana senza particolari cure, dopo di chè s'inizia un graduale stabile miglioramento delle condizioni generali e di sanguificazione (Emazie: 3.000.000) cosicchè la bambina viene dichiarata guarita o quasi e per molti mesi non è più rivista dal medico.

Dopo un lungo periodo (circa un anno e mezzo) di discreto benessere la piccola p. fu ancora visitata dal medico di casa, che trovatala assai pallida, deperita, febbricitante, consigliò il ricovero in ospedale; ed entra così, nella divisione pediatrica, il 28 aprile 1940.

Longitipo, magra, deperita, cute pastosa di un pallore cereo con sfumatura verdastra, micropoliadenia latero-cervicale, ascellare, inguinale; petecchie puntiformi sparse qua e là sul territorio cutaneo.

App. dig.: Vestibolo orale con mucose gengivali tumefatte, facilmente sanguinanti; alito aromatico, lingua sporca; fauci arrossate con tonsille tumefatte. Addome trattabile, non dolente alla pressione. Enorme epato-splenomegalia: il fegato oltrepassa di tre dita e la milza di 10 cm. l'arco costale; ambedue i visceri ipocondriaci sono duri, lisci, non dolenti alla palpazione.

App. circ.: Aia cardiaca fortemente aumentata, itto della punta, scuotente, in 6° spazio sull'ascellare ant. Il cuore destro demargina due dita. I toni sono concitati, impuri, frequenti, a tratti ritmo di galoppo e soffio sistolico. Polso eguale, ritmico, piccolo, molle, assai frequente. P. A.: Mx. 85-90, Mn. 55.

App. resp.: Respiro frequente, qualche rantolino umido alle basi, libere da versamento.

App. nerv.: Umore triste, mite; piange e s'impaurisce all'appressarsi del medico. Reflessia superficiale e profonda come di norma.

Esami vari. — Es. urine: negativo se eccettui un tenue velo di albumina.

Esami ematologici: Emazie, 650.000; Hb., 18; I. E., 1,38; Cell. nucleate, 60.000. Striscio: discreta poichilocitosi ed anisocitosi, scarsa policromatofilia. Rari granulociti, linfociti e monociti, presenza invece in stragrande quantità di emocitoblasti e paraemocitoblasti.

Mielobiopsia sternale: facile; estrazione di scarsa quantità di midollo; allestimento dei preparati per striscio di frustolini grigio-rosa e colorazione usuale con May-Grünwald-Giemsa. Profondo sovvertimento citologico per anaplasia emocitoblastica di grado elevatissimo.

Decorso clinico. — Fu subito istituita una cura arsenicale ed epatica (a forti dosi) ed ogni 8-10 giorni furono transfusi circa 200 cc. di sangue compatibile. Le trasfusioni non solo vennero ben tollerate. ma apportarono sempre netto, per quanto transitorio, beneficio. Dopo qualche alternativa di miglioramento e peggioramento, s'instaurarono quasi permanentemente i segni della diatesi emorragica, mentre la febbre quotidiana, remit-

(1) Purtroppo non mi è stato possibile ricavare dati ematologici più precisi nei riguardi di quest'epoca della malattia.

tente, raggiungeva i 39°, 39°5; s'aggravarono i fenomeni pseudoscorbutici della cavità orale, comparve diminuzione del visus (legato — come dimostrò l'esame oftalmoscopico — ad emorragie retiniche), s'accentuarono i già gravi segni di ipodinamia cardiovascolare. Eppure nonostante questo fatale evolvere del quadro morboso la p. traeva sempre qualche beneficio da nuove trasfusioni che però mai modificarono sostanzialmente la crasi ematica, sia periferica che centrale, più volte controllata. Dopo due mesi di degenza, in preda alle classiche manifestazioni della leucemia acutissima, la piccola p. entrava in stato preagonico; i familiari vollero portarla a casa ove morì due giorni dopo.

COMMENTO AL CASO I.

Questa prima osservazione ci pone di fronte al quadro emopoietico di m. e. purissima con soppressione dei sistemi mieloidi eritroblastico e megacariocitico e riduzione gravissima, e rapidamente progressiva fino quasi alla soppressione, di quello granuloblastico.

L'impronta più singolare della m. che pure è insorta repentinamente come episodio infettivo febbrile apparentemente favorito o determinato da uno strapazzo dietetico, è data dal fatto che essa decorse in tre mesi e mezzo non già caratterizzata da febbre elevata, diatesi emorragica, fenomeni pseudoscorbutici della cavità orale e faringea, ma soltanto da grave anemia e conseguente astenia ed ipodinamia cardiovascolare.

Assistiamo perciò, per un tempo relativamente assai lungo e fino alla morte, al *più stridente contrasto fra reperto ematologico (centrale e periferico) acutissimo e cronicità del corteo clinico*, cosicchè anche questo caso va senz'alcun dubbio considerato come un altro eccezionale ma chiaro esempio di m. e. pura con sintomalogia cronica o tutt'al più subacuta.

Nel sangue periferico dapprima la m. si manifestò con leucopenia leggera quasi aleucemica, in un secondo tempo — pure persistendo la leucopenia — il quadro ematologico diventava subleucemico, infine s'instaura il quadro conclamato dell'emocitoblastemia. Questo modo di evolvere della m. e., sul quale del tutto recentemente anche Schartum-Hansen ha richiamato l'attenzione, per quanto non infrequente ed anzi abbastanza comune alle leucemie linfatiche, sembra prediligere pure la m. e.: su cinque casi puri da me studiati in quest'ultimo triennio l'ho anch'io riscontrato due volte.

Può inoltre essere non privo di significato il fatto che in questi due casi, durante la fase aleucemica, la mielobiopsia sternale diede esito a scarso materiale midollare quasi che il tessuto mieloide non fosse iperplastico ma soltanto preda di una paralisi evolutiva. Anche questo comportamento deve spingere a ricercare se esistano realmente e non solo apparentemente legami genetici fra alcuni tipi di mielosi iperplastiche (quali si intendono le leucemiche) ed ipo- od aplastiche così spesso determinate da agenti infettivi noti o meno.

Se ben consideriamo tutto il corteo sintomatico presentato dalla p. poco prima della morte, non possiamo non stupirci ancor più che non siano apparsi i segni clinici di acuzie del processo morboso e che la malata si sia invece spenta, precipuamente se non proprio esclusivamente, a causa dell'esaurimento completo del patrimonio rosso. Sotto questo aspetto è interessante notare come il quadro finale del presente caso sia, eccezion fatta per l'assenza di diatesi emorragica, assai simile a quello di mielosi eritremica

acuta da me altrove descritto e pure venuto a morte essenzialmente per la scomparsa degli elementi rossi idonei ad esplicare gli scambi respiratori interni.

Nell'uno e nell'altro caso, infatti, pur trattandosi di lesioni emopoietiche che colpivano sistemi mieloidi diversi (emocitoblastico ed eritroblastico) si arrivò in definitiva allo stesso esito e precisamente, attraverso l'assenza costante di qualsiasi segno di rigenerazione rossa, alla mancata formazione di emazie.

Così in questo caso come in quello del tutto analogo da me descritto 3 anni fa, dobbiamo in particolare constatare l'assenza di diatesi emorragica nonostante la gravissima trombopenia.

Per quanto questo fatto non sia nuovo e per quanto si tenda (Minot e Buckmann, Forkner ecc.) ad ammettere anche una certa indipendenza fra numero delle piastrine e manifestazione emorragica, esso non cessa di apparire singolare e merita di esser preso in debita considerazione.

Se altri ha ribadito che, per quanto vi sia in genere una corrispondenza fra piastrinopenìa e tendenza alle emorragie, queste possono insorgere anche senza piastrinopenia, noi dobbiamo affermare che *la più grave trombopenia centrale e periferica può, per contro, essere compatibile con condizioni emogeniche normali od appena sofferenti* (positività non elevata del solo segno del laccio).

Non mi soffermo che su qualche dato essenziale ricavato dalla mielobiopsia sternale a mezzo della quale anche in questo caso è stato possibile porre una diagnosi e prognosi che il quadro clinico non poteva assolutamente dare e l'esame ematologico periferico a malapena lasciava sospettare.

A parte le caratteristiche patologiche degli emocitoblasti, ormai universalmente descritte e nient'affatto esclusive dei processi leucemici acuti, qualche considerazione va posta nei riguardi dell'*attività proliferativa delle cellule staminali.*

Nelle prime mielobiopsie troviamo un indice cariocinetico emocitoblastico appena al disopra della norma ma — fatto assai singolare — negli ultimi giorni di malattia questo dato dinamico midollare diventa notevolissimamente più basso (al disotto del 1 ‰) e tale quindi da male accordarsi con le nostre cognizioni sull'evoluzione del processo leucemico acuto inteso non solo come anaplasia ma anche come iperplasia. Un comportamento affatto diverso presenta invece la curva cariologica emocitoblastica nella quale man mano che si aggrava l'anaplasia emopoietica viene ad innalzarsi fortemente oltre la norma la quota profasica a scapito della telofasica ed anafasica. Questa specie di dissociazione fra indice cariocinetico e curva cariologica, ambedue espressioni dell'attività proliferativa di una data cellula, ci potrebbe lasciare perplessi.

Se accettiamo l'ipotesi di Fieschi, secondo il quale l'attività cariocinetica cellulare è denunciata più che non dal numero assoluto (o reale) di mitosi (indice cariocinetico) da quello delle fasi iniziali del processo riproduttivo indiretto, dobbiamo inferire che nella fattispecie la curva cariologica, contrassegnata dalla netta preponderanza profasica, acquistava particolare significato di conferma della natura iperplastica oltre che anaplastica della ma-

lattia. Se invece ci appoggiamo sull'indice cariocinetico, che a prima vista sembrerebbe il dato più idoneo al fine di sondare l'attività proliferativa, dovremmo concludere che la forza mitotica emocitoblastica era dapprima non molto elevata rispetto alla norma o quale si osserva in altre malattie (ad es. tubercolosi polmonare), e soprattutto che essa andò notevolmente deprimendosi, fino a toccare valori più bassi del normale, proprio quando la malattia volgeva alla fine.

A mio modesto giudizio sono anche in questo caso tratto ad accettare l'ipotesi di Fieschi per quanto essa non possa ancora ritenersi dimostrata come vera e qualche volta, almeno per mia esperienza personale, possa sembrare in contrasto con altri reperti midollari.

Credo comunque che l'indagine diligente e più vasta possibile — indagine che va raffrontata sia con il quadro ematologico periferico sia con quello clinico — di questi dati dinamici midollari ancora mal noti e troppo spesso trascurati, sia di capitale importanza per la conoscenza patogenetica delle mielosi acute soprattutto perchè sulla scorta di dati sicuri potranno scaturire veri legami o cancellarsi le apparenti analogie tra mielosi acute iperplastiche ed ipo- od aplastiche. Basti infatti ricordare che nulla di preciso sappiamo sul primo insorgere delle une e delle altre e, se alla stregua delle attuali conoscenze dobbiamo ammettere che la mielosi acuta è un processo iperplastico ed anaplastico, non siamo però ancora in grado di determinare quale parte patogenetica spetti all'iperplasia e quale all'anaplasia.

Commento al caso II.

Questo secondo caso può essere distinto in tre periodi:

1° *Periodo*: Insorgenza di una malattia grave, iperpiretica, fortemente e rapidamente anemizzante, preceduta da un episodio itterico afebbrile; remissione della sintomatologia eccettuata l'anemia e, dopo un mese, ripresa della malattia che presenta ormai tutti i caratteri di una grave sepsi con intensa anemia e complicazione broncopolmonare; lento, progressivo miglioramento dopo trattamento epatico, ferro-arsenicale, siero-emopoietico, ecc., fino a discreto ristabilimento anche del tasso eritrocitico.

2° *Periodo*: Discreto benessere generale durato per circa un anno e mezzo.

3° *Periodo*: Ricomparsa di gravissima anemia, febbre, deperimento, diatesi emorragica, fenomeni pseudoscorbutici della cavità orale, in una parola di tutto il corteo sintomatico caratteristico delle mielosi acute ed acutissime; iper- ed anaplasia emocitoblastica periferica e midollare.

L'obiezione più importante che può esser mossa a questa presentazione, diciamo così a fasi ma essenzialmente unitaria della malattia, sta nel fatto che fra il primo e terzo periodo è interceduto un tempo così lungo di discreto benessere generale da essere tentati a considerare del tutto indipendenti fra loro i due episodi morbosi. È ovvio che questa obbiezione che del resto è stata spesso mossa ai casi di leucemia cosidetta difasica non può essere con tutta certezza scartata nè nel presente nè in questi casi ora ricordati, ma è indubitato che essa attualmente può perdere molto del suo valore così da ritenersi d'importanza più teorica che pratica.

Basta infatti richiamare quanto abbiamo visto in precedenza e cioè che ormai resta documentata la possibilità di remissioni anche di lunga durata in casi conclamati di gravissime emopatie, (mielosi aplastiche parziali o totali, mielosi e linfosi iperplastiche acute) ed in particolare — ciò che alla stregua delle nostre conoscenze pareva non potersi assolutamente ammettere — che perfino la m. e. pura può avere un relativamente lungo decorso caratterizzato dalla sola grave anemia e non da segni clinici di acuzie.

E sempre a proposito di m. e. va aggiunto che recentissimamente anche Schartum-Hansen, sulla scorta di una larga esperienza personale, afferma che questa emopatia non sempre presenta un decorso fulminante ma del tutto eccezionalmente può durare perfino uno o due anni.

Ciò posto vediamo come può essere classificato il primo periodo della malattia apparsa nella nostra p. Ci mancano purtroppo — per le cause già dette e del tutto estranee alla mia possibilità — i dati di mielobiopsia sternale; ma quelli ematologici periferici per quanto un po' incompleti sono certamente sufficienti a dirci con assoluta certezza che ci troviamo di fronte ad una gravissima emopatia caratterizzata da: assai profonda anemia di tendenza ipercromica, scarsamente rigenerativa, con leucopenia e riduzione probabilmente notevole dei granulociti e con preponderanza di « linfociti » (tali li ha classificati il medico di casa).

Basandoci su questi dati obiettivi e senza entrare in discussione sulla vera natura degli ora detti « linfociti » (il che del resto ha qui una importanza secondaria) possiamo affermare che nel suo complesso, il quadro ematologico periferico è quello ormai ben noto proprio delle mielosi ipo- ed aplastiche oppure pseudo-aplastiche. Non tanto per l'assenza di megaloblasti e di netta ipercromia quanto per la scarsa aniso- e poichilocitosi e per tutto il complesso clinico crediamo poter escludere il tipo pseudo-aplastico dell'anemia perniciosa, mentre sulla scorta di tutti i dati clinici ed ematologici possiamo pensare quasi con certezza ad una *grave ipoplasia midollare con profonda sofferenza eritrocitopoietica e di apparente etiologia settica.*

Ma anche ponendo l'ipotesi che i cosiddetti « linfociti » apparsi nel sangue periferico fossero stati in realtà dei microparaemocitoblasti — e non può stupirci una tale eventuale confusione da parte di un medico pratico, perchè commessa da celebri ematologi — potremmo egualmente parlare di una mielosi gravemente ipoplastica ma con cosiddetta « reazione emocitoblastica »

In definitiva crediamo di poter concludere che certamente il primo periodo presentato dalla nostra m. va classificato come una mielosi gravissima; che questa mielosi fosse realmente aplastica o soltanto tale apparisse dal sangue periferico (pseudo-aplasia midollare) oppure che si accompagnasse ad una cosidetta « reazione emocitoblastica » non muta il dato di fatto del gravissimo patimento emopoietico, che possiamo definire di tipo agranulocitemico in senso lato, e del successivo duraturo ripristino. Del resto la difficoltà d'interpretazione e di esatta classificazione di questo primo periodo morboso è propria di quasi tutti i casi, anche se largamente documentati, descritti sotto l'appellativo di leucemia cosiddetta difasica, al cui riguardo — come riferisce Penati — « la maggior parte degli AA. (nel dire di essa) ha usato a volta a volta i termini di agranulocitosi, di amielia, di panmieloftisi, di aleucia, intendendo più che altro attraverso questi nomi definire semplicemente

dal lato clinico ematologico il complesso morboso che non interpretarlo nella sua intima natura ».

La fase di lunga remissione della m. e quella successiva finale, tipica sotto ogni aspetto, di mielosi emocitoblastica, ci inducono così a classificare questa osservazione come una leucemia difasica nel senso di Penati o quanto meno, ciò che non modifica sostanzialmente l'interesse o la classificazione del caso come *mielosi aplastica o pseudo-aplastica con successiva lunghissima remissione e fase terminale di mielosi acuta emocitoblastica.*

Il caso così interpretato acquista un particolare significato e potrebbe anche in parte raffrontarsi ad alcune recenti singolari osservazioni di emopatie apparentemente mal classificabili perchè ematologicamente non pure. Fra gli altri, ricordo i casi di De Giuli e di Longo come quelli che più si avvicinano per certi aspetti al presente. Nel primo, dopo una fase iniziale di mielosi globale aplastica si ebbe un quadro terminale di leucemia linfatica, nel secondo una grave anemia ipoplastica con impronta eritremica si trasformava in una mielosi emocitoblastica acutissima, tipica sotto ogni aspetto. Va però notato che queste osservazioni, per quanto si debbano a mio avviso considerare assai vicine alle cosidette leucemie difasiche di Penati, pure non possono a rigore essere identificate con esse perchè prive della fase di remissione.

Considerazioni e conclusioni

La conoscenza dei casi di m. e. pura con sintomatologia cronica o con fase di remissione e quelli di cosidetta leucemia difasica è di notevole importanza sia perchè scarsamente diffusa sia perchè induce a rivedere alcuni concetti in merito alle mielosi acute.

Le osservazioni documentate di m. e. pura con sintomatologia subacuta o cronica ci pongono soprattutto di fronte al problema dei rapporti fra quadro clinico e reperto ematologico (centrale e periferico) delle mielosi leucemiche.

Sappiamo che i processi leucemici presentano un quadro ematologico essenzialmente diverso a seconda che il loro decorso clinico è rispettivamente acutissimo, acuto, subacuto, cronico. E precisamente sappiamo che quanto più la m. è acuta o tende all'acuzie clinica tanto più aumenta l'immaturità cellulare sia nel sangue che negli organi emopoietici, e viceversa se la m. è cronica o tende alla cronicità: il che equivale a parlare di un *perfetto parallelismo fra sintomatologia clinica e grado di anaplasia emopoietica.* Da ciò si comprende come la m. e. pura, accompagnandosi al grado più profondo di tale anaplasia, debba essere contraddistinta non solo dal decorso più rapidamente infausto ma anche dai segni più temibili, propri ed a tutti noti, della leucemia acuta.

Il perfetto parallelismo fra acuzie clinica e reperto ematologico delle leucemie è stato uno dei rari concetti seguiti dalla totalità degli ematologi e non v'è dubbio che ad esso dobbiamo molte conoscenze ed in particolare l'efficace applicazione della roentgenterapia. Senonchè il valore assoluto di questo concetto è stato messo in dubbio da qualche A. (Alder, Ortolani e Longhini) nei riguardi di leucemie ematologicamente subacute o croniche e decorse invece rapidamente con tutti i segni clinici di acuzie; mentre d'altro canto, per quanto abbiamo visto, dobbiamo accogliere con riserva questo

stesso valore anche nei riguardi di alcuni casi di leucemia ematologicamente acutissima e clinicamente cronica. Con questo non si vuole qui negare la grande importanza del reperto ematologico ai fini prognostici delle mielosi leucemiche ma si crede soltanto di aver documentato *la impossibilità di una sua rigida applicazione in ogni caso.* In definitiva l'esatta prognosi delle leucemie, per quanto strettamente connessa al grado di anaplasia emopoietica, scaturisce non sempre da questo solo segno ma anche unitamente ad altri dati ematologici non meno importanti.

Sono questi precisamente il grado di anemia ed il tasso emoglobinico che come ricordano recentissimamente Storti e Brotto, sono rispettivamente tanto più profonda e basso quanto più la m. è grave.

I periodi di remissione anche completa, clinica ed emopoietica della m. e. pura, acquistano un particolare interesse se noi li raffrontiamo ai casi della stessa m. decorsi in forma subacuta e cronica oppure a quelli cosidetti « difasici ».

Queste due eccezionali modalità di evoluzione della m. e. pura ci dicono infatti che tale m. non può avere in ogni caso il marchio dell'assoluta condanna a brevissima scadenza. Con questo non crediamo certo di poter distruggere il concetto attuale di inesorabilità del male ma riteniamo che alla luce di questi nuovi contributi potrebbe anche aprirsi una qualche speranza in un avvenire non lontano. E difatti come possiamo ora senz'altro rigettare perchè erronei o comunque male interpretati i casi, descritti da Holsti, Gloor, Niyri e Geldermann, come leucemie giunte a guarigione, dal momento che abbiamo potuto documentare, proprio anche nella m. e. pura cioè nella forma più temibile di leucemia, la possibilità di remissioni e di decorsi a lungo protratti o senz'alcun segno clinico di acuzie?

E con quale diritto vogliamo classificare come « reazione leucemoide » una emopatia che al sangue periferico ed alla mielobiopsià sternale presenta le stesse caratteristiche del vero processo leucemico? In verità quei casi che moltissimi considerano ora come reazioni leucemoidi, quale ad esempio quello di Gloor, furono dapprima ritenuti come vere e proprie mielosi leucemiche e soltanto in un secondo tempo, *perchè giunti a guarigione*, vennero invece classificati come « reazioni leucemoidi ». Ma nell'eventualità che quegli stessi casi fossero stati letali chi avrebbe avuto l'ardire o meglio la possibilità di ripudiarli come leucemie acute? Anche Rohr, che pure è così rigido assertore della assolutamente costante diversità etiopatogenetica fra mielosi leucemiche ed agranulocitosi in senso lato, è stato costretto ad ammettere che in rari casi non già l'insorgenza, il periodo di sviluppo clinico o la citoemopoiesi ma soltanto l'ulteriore decorso, che volge o meno a stabile guarigione, può far porre la diagnosi di agranulocitosi invece di mielosi leucemica.

In attesa che ulteriori contributi possano illuminare questa importante questione crediamo di poter intanto concludere che *una distinzione patogenetica « a posteriori » fra « reazioni leucemoidi emocitoblastiche » e mielosi leucemiche omonime appare per lo meno discutibile ora che abbiamo visto come quest'ultime possano a volte assumere un decorso relativamente lungo e benigno.*

Lo studio delle leucemie cosiddette difasiche, pur portandoci a conclusioni in gran parte analoghe, permette di porre qualche altra considerazione.

Innanzitutto, questo tipo di leucemia — per quanto sussista ancora qualche incertezza nell'interpretazione del suo 1° periodo morboso — ci pone dinanzi a remissioni anche lunghissime di un processo mielosico che per ultimo assume tutte le caratteristiche cliniche ed emopoietiche della leucemia acuta o tutt'al più subacuta. E l'interesse precipuo del 1° periodo morboso sta proprio nel fatto che esso, essendo in molti casi affatto eguale a quello di una sindrome agranulocitica in senso lato (con o senza « reazione emocitoblastica ») potrebbe essere anche seguito da stabile guarigione.

Cosicchè questo stesso episodio morboso potrebbe talvolta giungere a guarigione come tale, talaltra recidivare ed assumere gli schietti caratteri di una mielosi acuta irreversibile, oppure del tutto eccezionalmente (casi di Gloor, Holsti, Niyri e Geldermann) guarire attraverso una fisionomia affatto leucemica. Queste considerazioni ci pongono ancora di fronte all'intricato problema dei rapporti fra alcuni tipi di sepsi, agranulocitosi, mielosi aplastiche, mielosi emocitoblastiche, spesso ematologicamente, mielobiopticamente, clinicamente del tutto indifferenziabili (Lenaz, Sternberg, Henning, Voit e Landes ecc.); problema che non può per ora essere risolto e che è reso ancor più attuale dalla conoscenza dei casi di leucemia cosiddetta difasica e di m. e. pura con remissione anche totale clinica ed emopoietica. Dobbiamo però riconoscere che, pur ignorando la ragione per cui il patimento mieloide può avere evoluzioni del tutto opposte, ciò potrebbe essere — almeno attualmente — più facilmente spiegato ammettendone una genesi infettiva; e sotto questo punto di vista non si può certo sottacere l'aspetto e soprattutto l'insorgenza veramente settica di molti casi di mielosi acute aplastiche o iperplastiche, leucemiche o indifferenziate e, persino, eritremiche.

Un'ultima considerazione d'ordine terapeutico; ambedue le leucemie ora descritte hanno dimostrato la grande utilità delle trasfusioni di sangue ripetute ad intervalli regolari ed anzi possiamo precisare che proprio questa terapia è stato il mezzo più efficace di cui potessimo giovarci e tale — per quanto è lecito pensare — da prolungare in modo insperato la vita alle pp. Anche questi due esempi sono dunque da aggiungere alla schiera ormai numerosa delle osservazioni di leucemia acuta che hanno beneficiato notevolmente della terapia emotrasfusionale; ciò che è tanto più significativo in quanto contro tali morbi scarse assai sono le nostre possibilità terapeutiche.

RIASSUNTO.

Viene portato un contributo alla conoscenza di alcune eccezionali ma documentate modalità di decorso della mielosi emocitoblastica: *mielosi emocitoblastica con sintomatologia cronica o subacuta*, oppure *con remissione* anche totale clinica ed emopoietica e *mielosi emocitoblastica cosiddetta « difasica »* (Penati).

Dopo la descrizione ed il commento critico clinico ematologico e bioptico di due casi personali riferibili a tali modalità di evoluzione della m. vengono particolarmente presi in esame le correlazioni fra sintomatologia clinica e reperto ematologico centrale e periferico nonchè i rapporti fra alcuni casi di mielosi emocitoblastica e di « agranulocitemie » (mielosi aplastica e pseudoaplastica con o senza « reazione emocitoblastica »). Viene criticata e discussa la legittimità della distinzione patogenetica « a posteriori » fra alcuni casi di

mielosi leucemiche acute ed altri di « reazioni leucemoidi », perchè basata non già su diversità cliniche, ematologiche, mielobioptiche, ma soltanto sul fatto che le une possono guarire e le altre no.

Per ultimo si mette in rilievo il beneficio notevole ottenuto anche nei presenti casi con l'uso sistematico dell'emotrasfusione.

AUTORI CITATI

ALDER. *Ueber einen Fall akuter Promyelozytenleukaemie*, Haemat, 1924.

BERNARD. *Leucémie aigüe. Essai de traitement par les injections intramédullaires de colchicine. Modifications médullaires et sanguines*. Le Sang, 4, 1939, 434.

DE FILIPPI. *Leucemia emocitoblastica, remissione totale, lenta trasformazione mieloide e crisi emocitoblastica terminale*. Scritti in onore di Ferrata, Haemat., 1940, (XXI), 353

DE GIULI. Rivista di Clinica Medica, 1-2, 1938. Cit. da Longo.

FIESCHI. *Semeiologia del midollo osseo*. Pavia, Tipogr. già Cooperativa, 1938.

FONTANA. *Su due casi di leucemia linfatica cronica a grandi cellule*. Haemat., 1925.

FORKNER. Cit. da Storti e Brotto.

GLOOR. *Ein Fall von geheilter Myeloblastenleukaemie*. Muench. Med. Woch., 1930, 1097.

HENNING. *Beobachtungen zur Pathogenese der akuten Myeloblastenleukaemie*. Deut. Arch. f. Klin. Med., 1936, 538.

HOLSTI. *A case of acute myeloic leukemia with recovery after treatment with neosalvarsan*. Acta Med. Scand. Suppl. 26, 1928, 475.

JACKSON. Amer. Journ. Med. Sciences, 1934, 604, cit. da De Filippi e da Penati.

LENAZ. *La leucemia e le reazioni leucemoidi*. Gazz. Osped. Clin., 1924, 3.

LONGO. *Leucemia acutissima emocitoblastica (paraemocitoblastica) stadio terminale di anemia ipoplastica ad impronta eritremica*. Haemat., 1940, 779.

MARCUS. *Complete temporary recovery, of long duration, in acute aleukemic myeloid leukemia*. Journ. of Lab. a. Clin. Med., 1936, 1006.

MICHELI e PENATI. Giornale Acc. Med. Torino, 1933, 101.

MINOT e BUCKMANN. *The blood platelets in the leukemias*. Amer. Journ. Med. Assoc., 1924, 1311.

NIYRI e GELDERMANN. Cit. da De Filippi.

ORTOLANI e LONGHINI. *Contributo etiopatogenetico ed ematologico allo studio delle leucemie*. Haemat., 1934.

PENATI. *Leucemie acute e subacute con prestadio amielico e remissione*. Minerva Med., 1937, 627.

QUATTRIN. *Contributo alla conoscenza della sindrome emocitoblastica*. La Clinica, sett. 1938.

ID. Sul *paraemocitoblasto*. Atti Soc. Med. Chir., Padova, 6, 1939.

ID. *Sulla mitosi dell'emocitoblasto*. Atti Soc. Med. Chir., Padova, 6, 1939.

ROHR. *Der heutige Stand der Agranulozytoseforschung*. Helvetica Med. Acta, 1939, 611.

SCHARTUM-HANSEN. *Das Sternalmark bei leukaemischen krankheiten und die Genese der Monozyten*. Acta Med. Scandin., 1940, supplem. 112.

STERNBERG. *Zur Frage der Leukosarkomatose*. Wiener Klin. Woch., 1930, 714.

STORTI. *Leucemie sperimentalmente provocate*. Rassegna Clin. Scientif. I. B. I., 1940, 423 e 461.

ID. *Experimentell hervorgerufene Leukaemien*. Folia Haemat., 1940 (LXIII), 294.

STORTI e BROTTO. *Studio statistico clinico-anatomopatologico su 157 casi di leucemia*. Scritti in onore di Ferrata. Haemat., 1940 (XXI), 87.

VOIT u. LANDES. *Zur Pathogenese der akuten Myeloblastenleukaemie*. Klin. Woch., 1938, 885.

WALLBACH. *Réchérches sur la leucémie des pouls*. Le Sang, 1935, 566.

Roma, 1941 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier. C. FRUGONI, dir. — A. POZZI, resp.

Volume XLVIII Roma, 1° Ottobre 1941 - XIX Num. 10

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

PREZZI D'ABBONAMENTO ANNUO AL « POLICLINICO » PER IL 1941

Singoli:	Italia	Estero	Comulativi:	Italia	Estero
(1) Alla sola sezione pratica (settimanale)	L. 80 —	L. 125	(2) Alle due sezioni (pratica e medica) . .	L. 125	L. 180
(1-a) Alla sola sezione medica (mensile) .	L. 60 —	L. 70	(3) Alle due sezioni (pratica e chirurgica)	L. 125	L. 180
(1-b) Alla sola sezione chirurgica (mensile)	L. 60 —	L. 70	(4) Alle tre sezioni (prat., med. e chir.)	L. 165	L. 220

Un numero separato della Sezione Medica o della Chirurgica L. 6; della Pratica L. 4,00

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto di Clinica Medica e Terapia della R. Università di Sassari
Direttore Prof. Michele Bufano

Ricambio purinico endogeno e sistema neuro-vegetativo endocrino. (Ricerche sperimentali).

Nota prima: Influenza della tiroide sul ricambio purinico endogeno

Dott. Angelo Rubino.

Premesse

Bisognerebbe risolvere ancora molte questioni al riguardo del ricambio purinico dell'uomo, prima che si possa avanzare una sicura teoria sulle deviazioni di esso, che portano al quadro patologico della gotta.

La differenza che esiste tra il ricambio purinico degli animali e quello dell'uomo, rende molto difficile la soluzione dei vari problemi, perchè impedisce, al di là di un certo punto, di trasportare all'uomo i risultati della sperimentazione sull'animale.

Si ritiene che l'acido urico, nell'uomo, sia solo il prodotto terminale della ossidazione e della deamminazione delle aminopurine adenina e guanina contenute nell'acido nucleinico dei nucleo-proteidi di provenienza esogena o endogena.

La deamminazione ossidativa dell'adenina dà origine alla ipoxantina e quella della guanina a xantina, da entrambe per ulteriore ossidazione si ha l'acido urico.

Gli stessi processi che si svolgono per le nucleine alimentari, si svolgono anche per le nucleine cellulari in qualunque punto dell'organismo avvengano processi citolitici.

Si ritiene che un processo di sintesi dell'acido urico non è possibile nell'oganismo dell'uomo e negli altri mammiferi, mentre avviene negli uccelli con l'azoto degli amminoacidi.

Il metabolismo purinico dell'uomo mentre è simile a quello delle scimmie antropoidi, si differenzia notevolmente da quello di quasi tutti gli altri mammiferi poichè solo in questi ultimi una gran parte dell'acido urico viene trasformata in allantoina a mezzo di un fermento uricolitico detto uricase, mentre nell'uomo non si ritiene sufficientemente dimostrata l'esistenza di un fermento uricolitico, per quanto molti autori lo ammettano.

E' forse questo uno dei problemi più importanti, molto dibattuto fra una serie di autori (Thannhauser, Gudzent ed altri) che negano recisamente l'esistenza dell'uricase nell'uomo e una serie di autori che invece l'ammette, vedremo poi su quali dati sperimentali e clinici, attribuendo sopratutto al fegato non solo funzione di deposito per l'acido urico, ma anche funzioni uricolitiche.

Altra questione ancora aperta riguarda la possibilità che l'organismo dell'uomo fabbrichi purine con l'azoto degli amminoacidi e da queste acido urico, la qual cosa troverebbe sostegno nel fatto che una dieta ricca di proteine anche se apurinica fa aumentare l'escrezione dell'acido urico (Bottazzi) ed anche nel fatto che si può avere l'iperuricemia del gottoso con dieta del tutto apurinica.

Effettivamente non sappiamo ancora in qual maniera si ricostituiscano nell'organismo le nucleo-proteine che continuamente vanno distrutte. È certo che non sono le sole sostanze nucleiniche alimentari che provvedono alla ricostruzione; basta pensare all'enorme crescita cellulare dell'organismo animale nel periodo dell'allattamento, quando praticamente le nucleine mancano nell'alimentazione.

Qualunque sia l'origine e il processo di ricostruzione delle nucleine organiche, è certo che l'acido urico endogeno deriva solamente dalla loro scomposizione. La fonte principale è indubbiamente rappresentata dalla leucolisi, ma le nucleine di qualsiasi cellula in disgregazione danno origine all'acido urico.

Un tempo si è discusso sull'origine dell'iperuricemia e iperuricuria alimentare, volendo molti autori ricondurla al meccanismo della leucocitosi. E cioè le nucleine alimentari determinerebbero la leucocitosi e dalla conseguente leucolisi dipenderebbe l'iperproduzione digestiva di acido urico (Horbaczewski, Bohland, Kuhnan, Weiss).

Per quanto accertato il parallelismo, non sempre proporzionale, tra leucocitosi alimentare da nucleine e produzione di acido urico, è ragionevole pensare che i due fatti siano indipendenti e che le nucleine alimentari diano origine all'acido urico attraverso processi di disassimilazione.

Sia il problema della uricopoiesi quindi, sia quello della uricolisi nell'uomo presentano lati ancora oscuri, specie per quanto riguarda la conoscenza degli organi e tessuti che dovrebbero presiedere a queste funzioni.

Altra questione ancora non ben definita riguarda la eliminazione delle sostanze puriniche.

Il rene è l'organo che presiede in maniera preponderante a tale eliminazione; alcuni autori infatti (Thannhauser, Hemke, Lichtwitz Steinitz ed altri)

attribuiscono la patogenesi della gotta esclusivamente ad alterazione nella funzione eliminatoria del rene per le sostanze puriniche.

D'atra parte non si può negare l'importanza della eliminazione di acido urico con la bile (Galdi, Brugsch, Rother, ecc.).

Anche se da talune ricerche risulta che nel normale la bile contiene altrettanto acido urico quanto qualsiasi altro liquido organico, ad eccezione del liquido cefalo-rachidiano, considerando che la bile defluisce continuamente non sarà certo trascurabile la quantità di acido urico che viene così eliminata.

Influenza del sistema neuro-vegetativo.

L'importanza del sistema neuro-vegetativo e delle ghiandole a secrezione interna sul ricambio purinico è stata intravista da oltre un trentennio, con le prime ricerche di Falfa, Nowaczenski, Zehner, Levi, Ajrignac, Prieslej, Fleischmann e Salecker, Primavera, seguite da quelle di Gudzent, Maase e Zondeck, Kraus, e Oestreicher, Taubmann, Biffis fino a quelle più recenti di Schittenelm ed Eisler, Liotta, Kûrti e Giôrgyi, Chrometzka, Luche, Buttu e De Flora, Franchini.

Secondo Brugsch e la sua scuola il sistema nervoso avrebbe la parte preponderante nella regolazione del ricambio purinico. Esisterebbe un centro nervoso regolatore della produzione di acido urico endogeno, che verrebbe stimolato dalle sostanze alimentari.

Verosimilmente dalle ricerche eseguite da Michaelis, Dresel e Ulmann sarebbero i centri vegetativi del diencefalo che effettuerebbero la loro azione regolatrice attraverso i nervi splancnici; infatti l'effetto della puntura nel pavimento del quarto ventricolo, la quale nei conigli determina una scarica di allantoina per ossidazione dell'acido urico, manca se sono tagliati i nervi splancnici (Dresel e Ullmann). Inoltre l'azione purinurica della caffeina e diuretina viene da Dresel e Ullmann attribuita a stimolazione di questi centri.

La teoria dell'influenza del sistema neuro-vegetativo e sopratutto del simpatico sostenuta fra i primi da Abl, sulla base di studi sperimentali e clinici è scaturita dalle ricerche sull'azione dei farmaci vegetativotropi. La pilocarpina fa diminuire l'uricuria totale (Mares e Abl), l'adrenalina fa aumentare nei cani l'allatoina urinaria (Falta e Fleischmann, Saleker, Phol). Nell'uomo sotto la influenza dell'adrenalina l'uricuria diminuisce nel periodo in cui persiste l'ipertensione adrenalinica, aumenta invece rispetto ai valori iniziali appena scompare l'ipertensione (Kraus e Oestreicher), anche l'uricemia aumenta notevolmente (Franchini). La pilocarpina fa aumentare l'uricuria, mentre l'ergotamina la farebbe diminuire (Harpuder). L'atropina non ha azione costante, sia sull'uricemia che sull'uricuria (Franchini).

Allo stato attuale non è possibile precisare il meccanismo secondo il quale la stimolazione neuro-vegetativa con farmaci vegetativotropi determina gli effetti sopra elencati.

Alcuni autori e specialmente Thannhauser ammettono una influenza del sistema neuro-vegetativo sul potere di concentrazione del rene per l'acido urico, mentre altri (Arpuder, Rosemberg, ecc.) ritiene che non già sulla concentrazione renale per l'acido urico il sistema neurovegetativo eserciti la sua influenza, ma sui depositi tissurali di acido urico, depositi la cui esistenza per altro allo stato attuale non è dimostrata.

Abbiamo accennato alla tendenza di molti autori ad attribuire al fegato oltre che una funzione uricolitica anche una funzione di deposito; ma l'idea dei depositi tissurali è basata anche sulla constatazione che alcuni tessuti, quali le articolazioni, le cartilagini ossee, la cute, avrebbero tendenza a trattenere acido urico; l'acido urico ricercato da Schittenelm e Harpuder nei vari tessuti subito dopo la morte in soggetti ai quali era stato iniettato in vena un carico di acido urico, poco tempo prima della morte, si era in gran parte trovato nelle cartilagini articolari, nelle ossa e nella cute. Per quanto tali esperimenti eseguiti in un momento in cui tutte le funzioni, comprese quella della eliminazione renale dovevano essere compromesse, non possono avere per se stessi valore decisivo, tuttavia è fuori dubbio che esistono tessuti i quali trattengono più facilmente di altri, specie sotto forma di urati, i prodotti della scomposizione purinica; tale tendenza si rende più manifesta in condizioni patologiche. Ma non si può in base a questa constatazione stabilire che tali depositi urici siano mobilitabili per azione di stimoli neuro-vegetativi, poichè allo stato attuale non ne abbiamo alcuna dimostrazione.

Oltre alla possibilità dell'azione renale e tissurale forse esistono altre azioni sovrastanti del sistema neuro-vegetativo, cioè uno stimolo diretto al ricambio nucleinico e quindi alla uricopoiesi e alla uricolisi, se mai veramente esistesse nell'uomo una capacità uricolitica.

Queste ultime possibilità, rimaste ancora nel campo delle ipotesi tendono ad acquistare forma reale quando, come vedremo, si va ad approfondire lo studio circa l'azione delle ghiandole a secrezione interna così strettamente legate al sistema neuro-vegetativo.

Ghiandole a secrezione interna e ricambio purinico

L'influenza delle ghiandole a secrezione interna veniva affermata al Congresso Tedesco di medicina interna del 1914.

Mentre Abl sosteneva i rapporti tra tono del simpatico ed eliminazione urinaria di acido urico e dimostrava che tutti i farmaci capaci di congestionare il distretto vascolare dello splancnico, determinano altresì aumento della produzione di acido urico, il Falta d'altra parte affermava l'influenza delle ghiandole a secrezione interna sul ricambio purinico, con azione attraverso il sistema neuro-vegetativo.

Seguirono ricerche di Nowaczenski, di Fleischmann, di Salecher, e poi di Gudezent, Maase e Zondeck, dalle quali risultavano nette variazioni dell'uricemia e dell'uricuria in rapporto all'azione di ormoni; ma il meccanismo rimaneva ancora nel campo delle ipotesi.

Le ricerche in vitro di D'Amato e De Nunno con pezzi di ghiandole di cane (tiroide, surrene, ipofisi, pancreas), avrebbero dimostrato un forte potere uricolitico di queste ghiandole, che secondo il Silvestri mancherebbe in vivo specialmente nell'uomo. Ma lo stesso Silvestri mentre nega un'azione diretta uricopoietica od uricolitica delle ghiandole a secrezione interna, non esclude l'influenza del sistema neuro-vegetativo endocrino come regolatore del ricambio purinico.

Anche Izar esprime la convinzione di una regolazione del ricambio pu-

rinico da parte delle ghiandole a secrezione interna e prospetta la necessità di ulteriori ricerche in questo campo.

Le ricerche del Biffis (1922) che tendevano a stabilire le variazioni dell'uricemia e dell'uricuria contemporaneamente a quelle della leucocitosi, dopo pasti a contenuto misto e a contenuto apurinico, in rapporto a farmaci vegetativotropi, permisero di stabilire che sia l'adrenalina, sia la tiroidina sia il pituglandolo, determinavano aumento dell'acido urico tanto nel sangue che nelle urine, mentre si stabiliva parallelamente un'apprezzabile leucocitosi la cui origine non è esattamente spiegabile, se si tratti cioè di leucocitosi vera oppure dovuta a disuguale distribuzione dei leucociti per influenza vascolare delle sostanze iniettate.

Le ricerche di Liotta sulla variazione dell'acido urico totale globulare e plasmatico in rapporto a estratto surrenale, insulina e ipofissina, facevano constatare per azione dell'estratto surrenale variazioni quantitative non costanti nel rapporto tra l'acido urico plasmatico e quello corpuscolare e una tendenza alla diminuzione dell'uricemia totale; l'insulina invece determinava costante aumento dell'uricemia totale e di quella plasmatica. Stessi risultati sull'uricemia totale hanno ottenuto con l'insulina Kûrti e Giorgyi, in alcuni malati.

Negli acromegalici, Falta, Schittenelm e Harpuder, Thannhauser e Curtis hanno visto aumentata l'eliminazione di acido urico.

Con la tirossina, Schittenelm ed Eisler e Liotta hanno constatato aumento dell'uricemia.

Per contro ai risultati di questi autori e a quelli di Biffis con la tiroidina si oppongono quelli di Zehner, Falta, Levi e Ayrignac che invece vedono abbassarsi l'uricemia e l'uricuria per azione dei preparati tiroidei.

Con l'adrenalina le ricerche sull'uricemia dell'uomo sono abbastanza concordi; Gudzent Maase e Zondek, Jacob, Richter, Biffis, Krauss, Oestreiker, Franchini vedono aumentare il tasso uricemico in seguito a iniezione di adrenalina.

Nel cane Falta, Pohl, Taubmann, Stransky e Yanagawa avrebbero trovato pure aumento, mentre Liotta ha riscontrato una diminuzione dell'uricemia.

Per quanto riguarda l'eliminazione urinaria sotto l'influenza dell'adrenalina l'accordo non è completo. Krauss e Oestreicher avrebbero trovata diminuita l'eliminazione, mentre Gudzent, Maase e Zondek, Biffis, Lucke, Franchini trovarono aumentata l'eliminazione dell'acido urico.

Particolare rilievo meritano le ricerche di Franchini. L'autore tiene conto della purinuria totale e dell'uricemia di soggetti normali tenuti a dieta apurinica e sottoposti all'esperimento per otto giorni. Dopo quattro giorni di dieta apurinica durante i quali veniva dosata l'uricemia, la purinuria totale e l'uricuria, iniziava il trattamento con iniezioni di adrenalina: un milligrammo quattro volte al giorno, per quattro giorni, durante i quali seguiva le variazioni dell'uricemia, dell'uricuria e della purinuria totale. I risultati furono concordi e costanti; aumento dell'acido urico nel sangue, nelle urine e della purinuria.

Ricerche sono state eseguite anche con ormoni ipofisari, che secondo

Chrometzka, Buttu e De Floa porterebbero ad aumento del tasso uricemico e secondo Biffis anche ad aumento dell'uricuria nelle prime ventiquattro ore.

Molto scarse sono le ricerche con estratti di gonadi; se non ci sfuggono altre, possiamo citare solo le ricerche di Liotta con estratto di corpo luteo senza risultati degni di rilievo e quelli di Del Zoppo, Ricciotti e Rascio con estratti testicolari ed ovarici. L'estratto testicolare diminuirebbe l'uricemia; l'estratto ovarico l'aumenterebbe.

Aumento del tasso uricemico fu riscontrato anche per azione di estratti di timo, di milza e pancreas (Horbaczewscki, Jacob, Richter, Waintraudt, Gudzent, Maase e Zondek.

Le ricerche ad ogni modo sono per nulla abbondanti e condotte in maniera insufficiente, poichè generalmente si è tenuto conto solo dell'uricemia o talvolta dell'uricemia e dell'uricuria, non dosando nelle urine anche le basi puriniche eliminate come tali, giungendo a risultati in parte erronei.

Sopratutto le scarse ricerche lasciano completamente all'oscuro il meccanismo col quale i vari ormoni determinerebbero le variazioni osservate.

L'indagine è certo molto difficile, poichè, come abbiamo visto, troppi problemi sono ancora insoluti e troppo dubbi si affacciano quando si cerca la spiegazione dei fatti osservati.

Senza lasciarsi scoraggiare dalla difficoltà cui si andava incontro, per consiglio del nostro Maestro, abbiamo voluto portare un contributo alla chiarificazione di questi problemi ed abbiamo eseguito una serie di ricerche con l'intento di indagare l'azione dei vari ormoni e le influenze neuro-vegetative sul ricambio purinico, allo scopo di apportare in definitiva un contributo alla chiarificazione del problema riguardante la patogenesi della gotta.

Programma delle ricerche.

Ci siamo proposti di indagare l'influenza di tutte o della maggior parte delle ghiandole a secrezione interna sul ricambio purinico, servendoci di preparati ghiandolari esattamente dosati e di sicura efficacia.

Le ricerche dovevano necessariamente essere condotte in soggetti normali di giovane età, nei quali si potessero escludere alterazioni epatiche e renali e qualsiasi labilità neuro-vegetativa o alterazioni del ricambio e sopratutto fossero soggetti costantemente apirettici e in assoluto riposo.

Bisognava inoltre ridurre al minimo l'influenza alimentare, impostando la ricerca sul ricambio purinico endogeno.

Pare accertato che anche una dieta strettamente apurinica può interferire sulla produzione di acido urico (Lieven, Orbaczewski, Biffis), forse effettivamente in rapporto alla leucocitosi e leucolisi che si determinano in relazione ai pasti; come pure una dieta ancorchè apurinica ma ricca di proteine può aumentare la produzione di acido urico (Bottazzi).

Per ovviare a possibili errori da ciò derivanti, oltre alla dieta strettamente apurinica, bisognava somministrare una dieta povera di proteine, quantitativamente e qualitativamente sempre la stessa per tutto il periodo dell'esperimento.

Sopprimendo dall'alimentazione le sostanze contenenti nuclei cellulari e somministrando una dieta costituita da pane, pasta, uova, latte, frutta in quantità costante e sufficiente al fabbisogno di calorie per un soggetto in assoluto riposo, la quota dell'acido urico del sangue e delle urine raggiunge dopo qualche giorno cifre derivanti dal quasi esclusivo ricambio endogeno dei nucleo-proteidi.

La difficoltà di avere sempre soggetti normali da sottoporre all'esperimento ci ha indotto a utilizzare in maggior parte alcuni ricoverati per esiti di pleurite o per processi fibro-nodulari circoscritti del polmone in buone condizioni generali e assolutamente apiretici.

I soggetti rimanevano a letto per un periodo di dodici giorni, durante i quali si controllava anche la temperatura, e ricevevano i pasti sempre alla stessa ora.

Dopo due giorni di dieta apurinica si iniziavano i dosaggi dell'acido urico del sangue che venivano eseguiti due volte al giorno, alle nove del mattino e alle quattro del pomeriggio, un'ora dopo la colazione del mattino composta di pane e latte e tre ore dopo il pasto del mezzogiorno composto di pane, pasta, uova e frutta. Le urine venivano raccolte per ogni ventiquattro ore a partire dal secondo giorno e di queste si dosava l'acido urico e le basi puriniche.

Dopo cinque giorni, stabilita una media nei valori dell'uricemia e della purinuria, si iniziava il trattamento con forti dosi di preparati ghiandolari, che veniva proseguita per quattro o cinque giorni mentre si eseguivano contemporaneamente i dosaggi del sangue e delle urine.

Le basi puriniche, guanina, adenina, xantina e ipoxantina, precedono l'acido urico nella scala delle ossidazioni e rappresentano quindi i prodotti intermedi del metabolismo dei nucleo-proteidi, e per quanto normalmente vengano eliminate in piccola quantità rispetto all'acido urico, tuttavia, come apparirà dalle nostre ricerche, per particolari stimoli esse possono subire delle notevoli variazioni che facilitano l'interpretazione dei fatti. Cadrebbe quindi in grave errore chi volesse fare deduzioni sul ricambio dei nucleo-proteidi trascurando questa frazione purinica.

Come per l'uricuria endogena, così per le basi puriniche eliminate non esistono valori costanti e per ogni soggetto bisogna costruirsi la media dei valori.

Date le oscillazioni che si riscontrano nello stesso soggetto nei valori da un giorno all'altro, abbiamo ritenuto necessario prolungare l'esperimento per un maggior numero di giorni.

Tecnica dei dosaggi.

Per il dosaggio dell'acido urico del sangue abbiamo adoperato il metodo diretto secondo Folin (1) che si basa sulla formazione di composti colorati in bleu, per la reazione dell'acido urico coll'acido fosfotungstico che viene ridotto e sul confronto colorimetrico di tali composti con quelli che si sviluppano dalla soluzione nota di acido urico analogamente trattata. Per la lettura colorimetrica abbiamo adoperato il colorimetro del Leitz.

Per il dosaggio dell'acido urico nelle urine abbiamo adoperato il metodo di Folin

(1) Folin. Journ. of Biol. Chem., vol. LIV, pag. 153, 1922.

Schaffer (2): precipitazione dell'acido urico sotto forma di urato di ammonio, mediante trattamento dell'urina con un sale di ammonio. L'urato d'ammonio viene raccolto su filtro, indi l'acido urico, liberato mediante acido solforico, viene dosato in base alla sua azione riduttrice sul permanganato, con una soluzione $\frac{n}{20}$ di $Kmno_3$. Un cc. di questa soluzione è ridotta da gr. 0.00375 di acido urico.

Per il dosaggio delle basi puriniche eliminate con le urine abbiamo proceduto al dosaggio dell'azoto purinico totale compreso quello dell'acido urico, col metodo del Kyeldahl.

Sottraendo successivamente dall'azoto delle purine totali quello dell'acido urico determinato a parte col metodo i Folin Schaffer, si otteneva il valore dell'azoto delle basi puriniche.

Il metodo è di Salkowski-Arnstein (3).

In un pallone tarato da 300 cm. cc., a 200 cm. cc. di urina priva di albumina, per precipitare i fosfati si aggiungono 50 cm. cc. di una miscela magnesiaca (cloruro di magnesio gr. 55, cloruro di ammonio gr. 70, ammoniaca concentrata cm. cc. 125, acqua fino a 1000) e si porta a segno con acqua distillata; dopo aver ben mescolato si lascia depositare e si filtra.

A 200 cm. cc. di queste urine filtrate si aggiungono 10 cm. cc. di una soluzione di nitrato di argento al 3 %, in tal modo precipitano le purine come composto argentico. Si raccoglie su filtro il precipitato, che viene poi asportato con un sottile getto d'acqua e raccolto in un matraccio Kyeldal a collo lungo. Si inizia quindi il procedimento secondo il metodo Kyeldal, per la determinazione dell'azoto, consistente nel trasformare con forte ossidazione al caldo, con acido solforico in presenza di solfato di potassio, tutto l'azoto purinico in azoto ammoniacale. L'ammoniaca verrà poi liberata mediante alcali forti e raccolta per distillazione in una soluzione $\frac{N}{10}$ di H2 SO_4 — in quantità nota (non meno di 40 cc.) e si dosa l'acidità residua con sol. $\frac{N}{10}$ di Na OH.

Il numero dei cc. di Sol. $\frac{N}{10}$ di $H_2\ SO_4$ neutralizzati dall'ammoniaca moltiplicati per 0,001401 (il peso atomico di N è 14,01) dà in grammi l'azoto purinico contenuto nella quantità di urine adoperata, ossia in 133 cc. di urine. Si detrae da questo l'azoto dell'acido urico che corrisponde a 1/3 del peso dell'acido urico determinato col metodo di Folin Schaffer e si ottiene l'azoto delle basi puriniche.

Per risalire dall'azoto delle basi puriniche alla quantità di basi puriniche, basta moltiplicare per 2.3, dato il rapporto del peso atomico di N rispetto al peso atomico complessivo degli altri elementi in tutta la somma delle basi puriniche.

Il procedimento è molto lungo e per ottenere risultati costanti la mineralizzazione deve essere protratta per molte ore.

Risultati degli esperimenti

Caso I. — A. Gianuario, di anni 26. Dall'anamnesi remota risultava essere stato ricoverato alcuni mesi in sanatorio per pleurite essudativa di cui era guarito con lievi esiti. Si presentava a visita di controllo e veniva ricoverato per un breve periodo. Negava contagi venerei.

E. O.: Soggetto di costituzione brevilinea (peso Kgr. 60) in buone condizioni generali. All'esame dell'apparato respiratorio si rilevava ipofonesi alle regioni basali dell'emi-

(2) Zeitschr. f. phisiol. Chem., vol. XXXII.

(3) Da Rondoni. *Elementi di biochimica.* Un. Tip. Editrice Torinese, pag. 1079, 1928.

torace sinistro con ipomobilità della base polmonare di questo lato. Nulla agli altri organi ed apparati. Alvo regolare. La temperatura controllata tre volte al giorno era apiretica. Esame delle urine: negativo.

Il 20 febbraio 1939 il soggetto viene messo ad assoluto riposo a letto ed a dieta apurinica. Il giorno 22 si inizia il controllo quantitativo delle urine e il dosaggio dell'uricuria e delle basi puriniche.

L'uricemia veniva eseguita due volte al giorno, alle 9 del mattino e alle 5 del pomeriggio. Dopo cinque giorni si iniziava il trattamento con quattro fiale giornaliere di Elithyran Bayer, una fiala ogni quattro ore. Tale trattamento veniva proseguito per quattro giorni, durante i quali si seguivano le variazioni dell'uricemia e della purinuria. I dosaggi venivano ancora eseguiti per un giorno dopo il trattamento. La tabella I e il corrispondente diagramma riassumono i risultati ottenuti.

Esaminando i risultati di questa tabella e il relativo diagramma si osservano i fatti seguenti.

La diuresi, per quanto in relazione al peso del soggetto (Kg. 60), è leggermente al disotto della norma fin dall'inizio; non subisce però variazioni importanti per tutto il periodo dell'esperimento.

L'acido urico del sangue mostra delle scarse oscillazioni che vanno da 1 a 5 decimi di milligr. per %. Queste oscillazioni non hanno nessun rapporto col trattamento di elitiran.

TABELLA I

Giorni di esper.	Urine emesse in 24 ore	Uricemia mgr. %	Uricuria gr. %	Uricuria 24 ore gr.	Basi puriniche gr. %	Basi puriniche 24 ore gr.	Purinuria totale 24 ore gr.
1°	850	2,1 2,1	0,040	0,340	0,014	0,119	0,459
2°	700	2,1 2,2	0,035	0,245	0,005	0,035	0,280
3°	665	1,9 2,0	0,050	0,332	0,015	0,099	0,421
4°	625	2,5 2,4	0,073	0,456	0,010	0,062	0,518
			Etithyran 3 fiale				
5°	625	1,9 2,0	0,041	0,256	0,028	0,175	0,431
			Elithyran 4 fiale				
6°	670	2,0	0,007	0,047	0,049	0,368	0,417
			Elithyran 4 fiale				
7°	700	1,9 2,3	0,002	0,014	0,019	0,133	0,147
			Elithyran 3 fiale				
8°	660	2,0 1,9	0,002	0,013	0,026	0,171	0,184
9°	725	1,9 1,9	0,007	0,050	0,023	0,166	0,216

L'acido urico delle urine presenta nei quattro giorni anteriori al trattamento una percentuale che oscilla da gr. 0,035 a 0,073, con eliminazione media giornaliera di gr. 0,343.

Durante il trattamento con elithyran i valori percentuali si abbassano dalla seconda giornata in poi fino a gr. 0,007-0,002 con eliminazione media giornaliera di gr. 0,076.

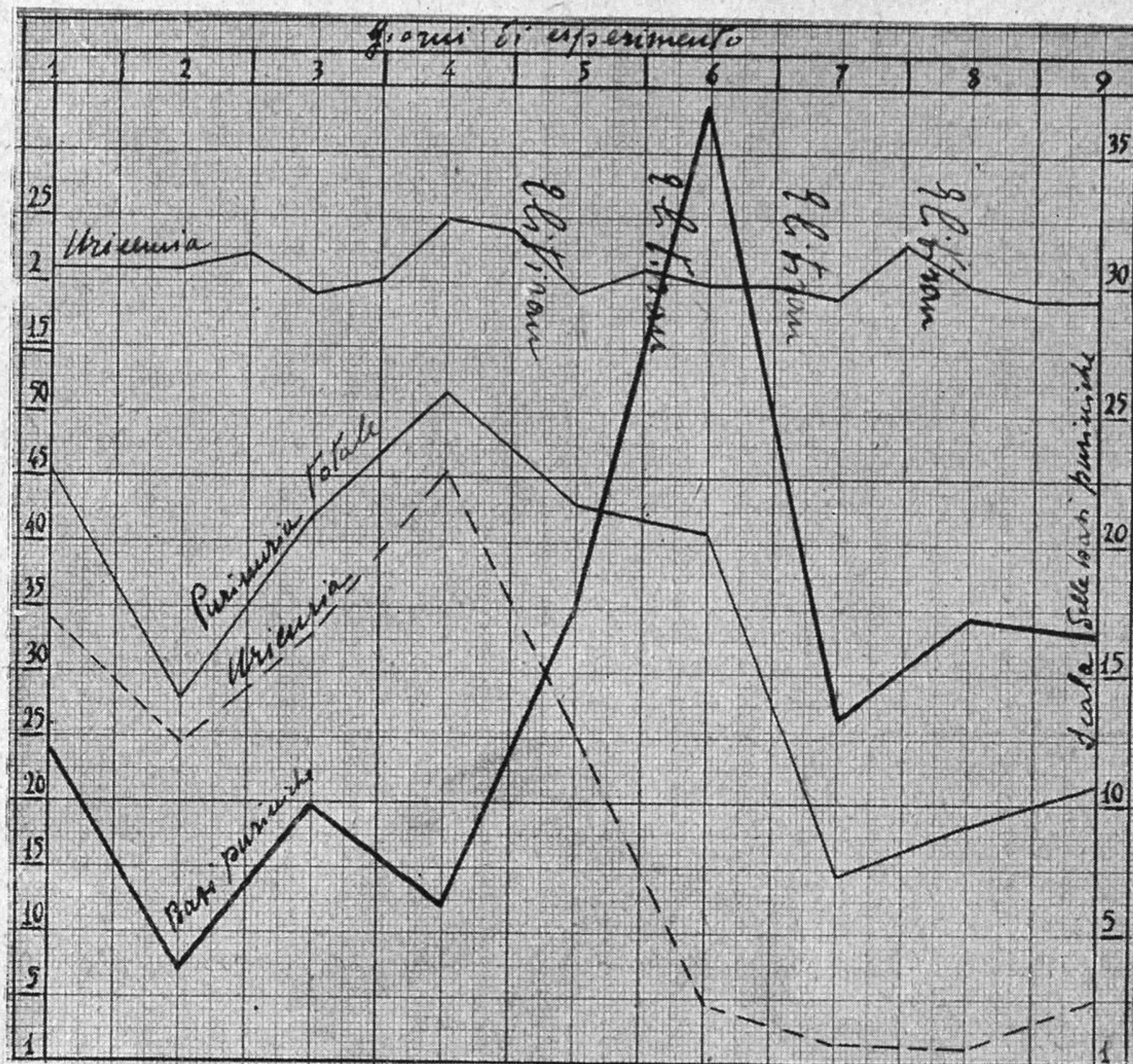



Diagramma 1.

Le basi puriniche che pure presentano oscillazioni giornaliere seguono un andamento opposto a quello dell'acido urico. Si rileva infatti un loro aumento tutte le volte che diminuisce l'uricuria; tale comportamento è caratteristico solo nel periodo del trattamento quando si vede che l'uricuria si riduce a cifre minime e le basi puriniche aumentano a cifre altissime — la media giornaliera anteriore era gr. 0,078 — la successiva di gr. 0,202. L'aumento di queste però non può eguagliare la corrispondente riduzione di acido urico cosicchè la purinuria totale si trova anch'essa notevolmente ridotta nel periodo di trattamento, specie in terza, quarta e quinta giornata.

Caso II. — U. Antonio, di anni 24. Ricoverato per tbc. fibro nodulare dell'apice D.; forma assolutamente inattiva. Apiretico.

E. O.: Costituzione brevilinea; condizioni generali buone. Si rileva una lieve riduzione di ampiezza dell'apice destro, ove il respiro è alquanto diminuito. Nulla a carico degli altri organi ed apparati. L'esame delle urine è negativo.

Il 2 marzo 1939 viene messo in assoluto riposo e a dieta apurinica; il 4 si inizia il controllo quantitativo delle urine e il dosaggio dell'uricuria, della purinuria e dell'uri-

cemia. Dopo quattro giorni si inizia il trattamento con tre e quattro fiale al giorno di elithyran che si prosegue fino al nono giorno. La temperatura controllata tre volte nelle 24 ore è sempre apiretica. La tabella II e il diagramma corrispondente riassumono i risultati.

TABELLA II

Giorn di esper.	Urine emesse in 24 ore	Uricemia mgr. %	Uricuria gr. %	Uricuria 24 ore gr.	Basi puriniche gr. %	Basi puriniche 24 ore gr.	Purinuria totale 24 ore gr.
1°	730	2,5 2,4	0,049	0,357	0,004	0,029	0,386
2°	625	2,9 3,3	0,050	0,312	0,004	0,025	0,337
3°	620	2,7 2,8	0,063	0,390	0,005	0,031	0,421
4°	730	2,6 2,8	0,061	0,445	0,008	0,058	0,503
			Elithyran 3 fiale				
5°	830	2.8 2,9	0,026	0,215	0,025	0,207	0,422
			Elithyran 4 fiale				
6°	570	3,0 3,1	0,049	0,279	0,016	0,091	0,370
			Elithyran 4 fiale				
7°	660	2,5 2,7	0,004	0,026	0,025	0,165	0,191
			Elithyran 3 fiale				
8°	610	2,5 2,4	0,007	0,042	0,041	0,250	0,291
9°	700	2,1 2,1	0,003	0,021	0,036	0,252	0,273

Dall'esame della tabella e del grafico 2 si rilevano pressappoco le stesse variazioni osservate nel caso precedente.

La temperatura rimane apiretica in tutto il periodo.

La diuresi oscilla dai 620 agli 830 cm. cc., presentando il suo massimo nel primo giorno di trattamento, ma nei giorni successivi ritorna anche al disotto dei valori precedenti. L'eliminazione media giornaliera è di cc. 676 e cc. 674; non c'è nessun rapporto quindi col trattamento di elityran. Ugualmente scarse variazioni presenta l'uricemia che tuttavia presenta un lieve rialzo al secondo giorno di trattamento.

L'uricuria che pur nei giorni anteriori al trattamento presenta oscillazioni molto più imponenti, nei giorni successivi presenta oscillazioni più imponenti, la concentrazione percentuale si abbassa fino a gr. 0,003 e l'eliminazione giornaliera si riduce negli ultimi giorni a cifre minime, la media si abbassa da gr. 0,376 a gr. 0,116.

Al confronto le basi puriniche danno un aumento enorme dalle cifre di 0,031-0,058 a quelle di 0,250-0,252 senza compensare però il dislivello dell'acido urico, cosicchè la purinuria totale risulta abbassata.

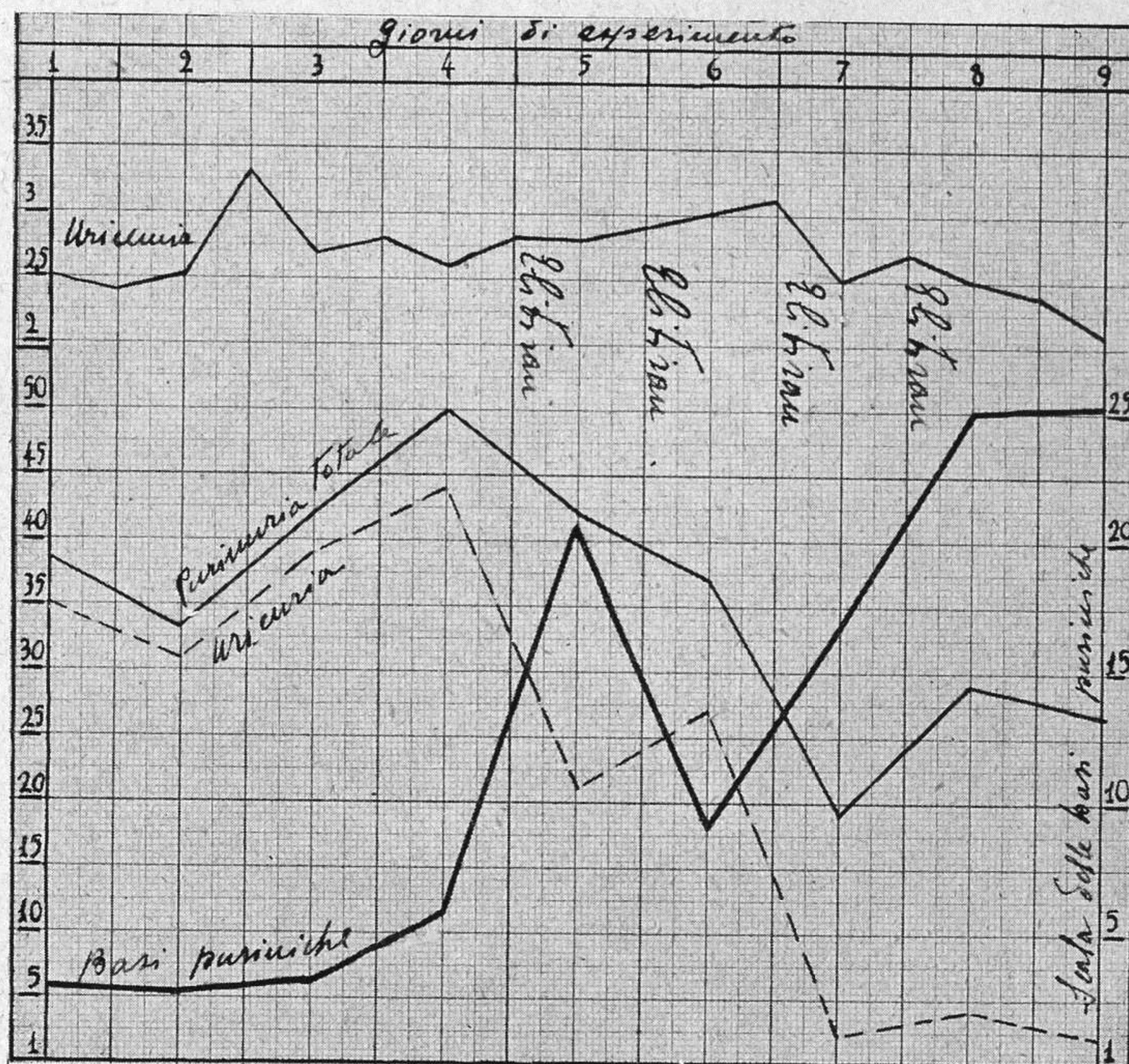



DIAGRAMMA 2.

CASO III. — S. Francesco, di anni 23. Tbc. fibro nodulare degli apici.

Condizioni generali buone. Espettorato negativo; costantemente apiretico. L'esame dell'apparato respiratorio fa rilevare ipofonesi apicale specie a destra. Respiro aspro. Assenza di fatti umidi.

Fegato e milza nei limiti. Esame delle urine: albumina assente, pigmenti biliari e urobilina assenti; nulla di patologico nel sedimento.

Il 12 marzo 1939 il paziente viene messo in assoluto riposo ed inizia la dieta apurinica. Il 14 si inizia il controllo quantitativo delle urine e i dosaggi.

Dopo quattro giorni si inizia il trattamento con tre fiale al giorno di elithyran e si prosegue fino al giorno 22.

Come si vede dalla tabella 3, in questo caso vi è un leggero aumento della diuresi in seguito alle iniezioni di elithyran. La media giornaliera sale da cc. 1125 a 1285. Tale aumento si rileva in seconda e terza giornata di trattamento. La curva uricemica, come appare dal grafico, dà lievissime oscillazioni durante il trattamento in seconda e terza giornata. L'uricuria diminuisce fortemente già dopo la prima iniezione di elitiran, ma si riduce ancora di più nei giorni successivi.

Le basi puriniche seguono un comportamento inverso all'acido urico.

La purinuria totale risulta diminuita.

TABELLA III

Giorni di esper.	Urine emesse in 24 ore	Uricemia mgr. %	Uricuria gr. %	Uricuria 24 ore gr.	Basi puriniche gr. %	Basi puriniche 24 ore gr.	Purinuria totale 24 ore gr.
1°	1200	1,8 1,8	0,028	0,336	0,007	0,084	0,420
2°	1000	1,9 1,8	0,026	0,260	0,007	0,070	0,330
3°	1125	2,0 1,9	0,022	0,247	0,008	0,090	0,337
4°	1175	1,9 1,7	0,028	0,319	0,007	0,082	0,436
			Elithyran 3 fiale				
5°	1200	2,0 1,9	0,019	0,228	0,009	0,108	0,336
			Elithyran 3 fiale				
6°	1400	2,0 2,1	0,010	0,140	0,018	0,252	0,392
			Elithyran 3 fiale				
7°	1300	1,8 1,9	0,015	0,195	0,012	0,156	0,351
			Elithyran 3 fiale				
8°	1250	1,9 1,6	0,011	0,137	0,011	0,137	0,274
9°	1270	1,8 1,6	0,024	0,304	0,007	0,088	0,392

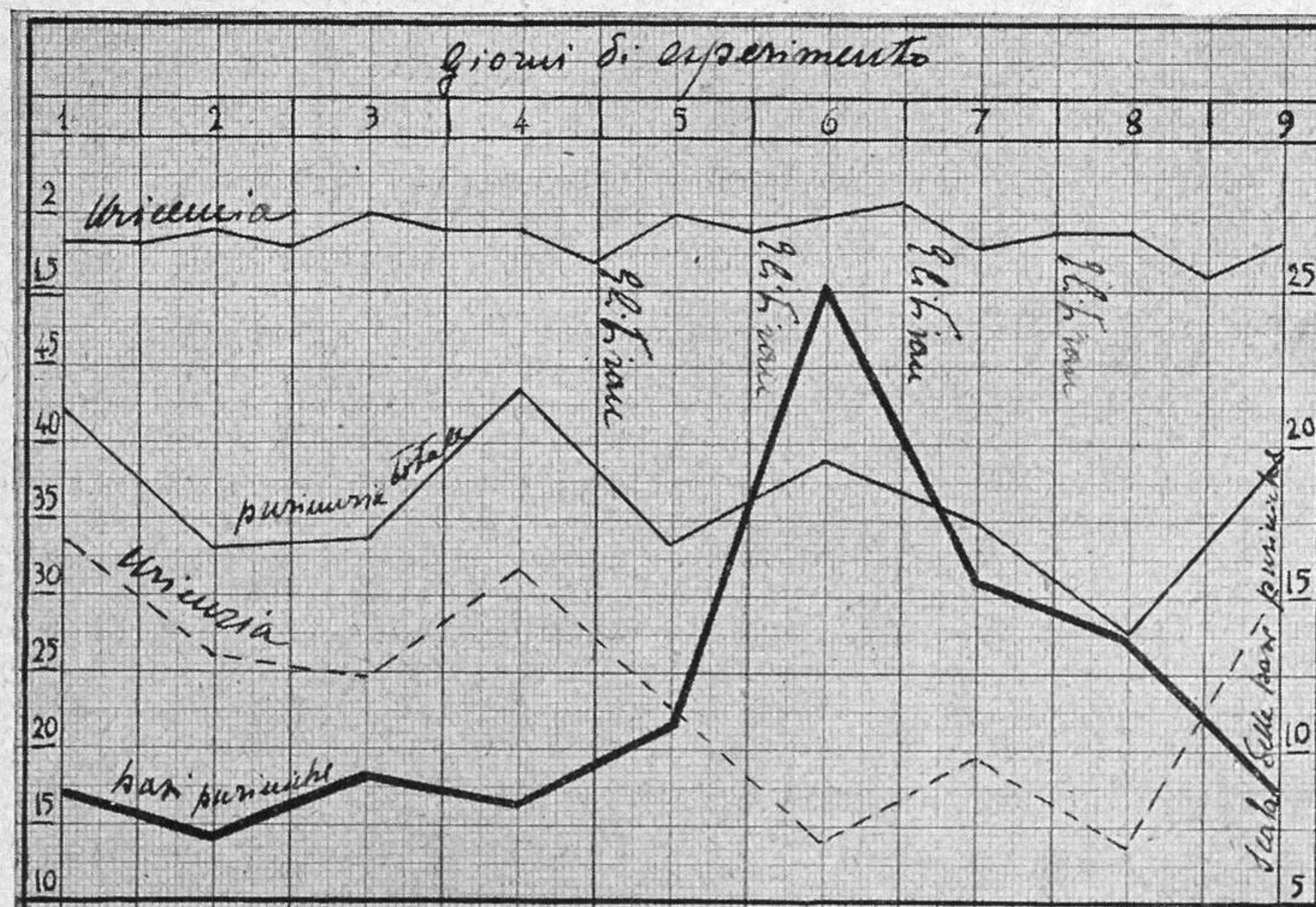



DIAGRAMMA 3.

Caso IV. — C. Carmelo, di anni 28. Ricoverato per tbc. fibro-nodulare. Forma inattiva

E. O.: Costituzione robusta; buone condizioni di nutrizione. Ipofonesi alla parte alta dell'interscapolo-vertebrale destra.

Nulla agli altri organi. L'esame delle orine è negativo. La temperatura costantemente apiretica.

Il 24 marzo si inizia il riposo e la dieta apurinica; il 25 il controllo e i dosaggi del sangue e delle urine. Anche qui in quinta giornata si inizia il trattamento con tre fiale giornaliere di elithyran.

La tabella quattro e il diagramma corrispondente riassumono i risultati.

Tabella IV

Giorni di	Urine emesse in 24 ore cc.	Uricemia mgr. %	Uricuria gr. %	Uricuria 24 ore g.	Basi puriniche gr. %	Basi puriniche 24 ore gr.	Purinuria totale 24 ore gr.
1°	1050	2,3 2,1	0,036	0,378	0,006	0,063	0,441
2°	1100	2,3 2,2	0,026	0,286	0,007	0,077	0,363
3°	1220	2,4 2,2	0,033	0,402	0,007	0,085	0,487
4°	1000	2,2 2,2	0,035	0,350	0,005	0,050	0,400
			Elithyran 3 fiale				
5°	1250	2,3 2,4	0,020	0,250	0,009	0,112	0,362
			Elithyran 3 fiale				
6°	1300	2,6 2,5	0,022	0,286	0,007	0,091	0,377
			Elithyran 4 fiale				
7°	1000	2,6 2,3	0,015	0,150	0,020	0,200	0,350
			Elithyran 4 fiale				
8°	1300	2,2 2,2	0,013	0,169	0,018	0,234	0,403
9°	1190	2,2 2,1	0,023	0,273	0,001	0,047	0,320

La diuresi anche in questo caso subisce un leggiero aumento dopo le iniezioni di elitiran specie in seconda e quarta giornata. L'acido urico eliminato subisce una evidente diminuzione dalla media di gr. 0,354 anteriore al trattamento a quella di gr. 0,225 durante il trattamento.

Le basi puriniche, invece aumentano dalla media di gr. 0,068 a quella di gr. 0,136; la purinuria totale risulta diminuita da mgr. 422 a mgr. 362. L'uricemia si presenta leggermente più alta solo in seconda e terza giornata di trattamento.

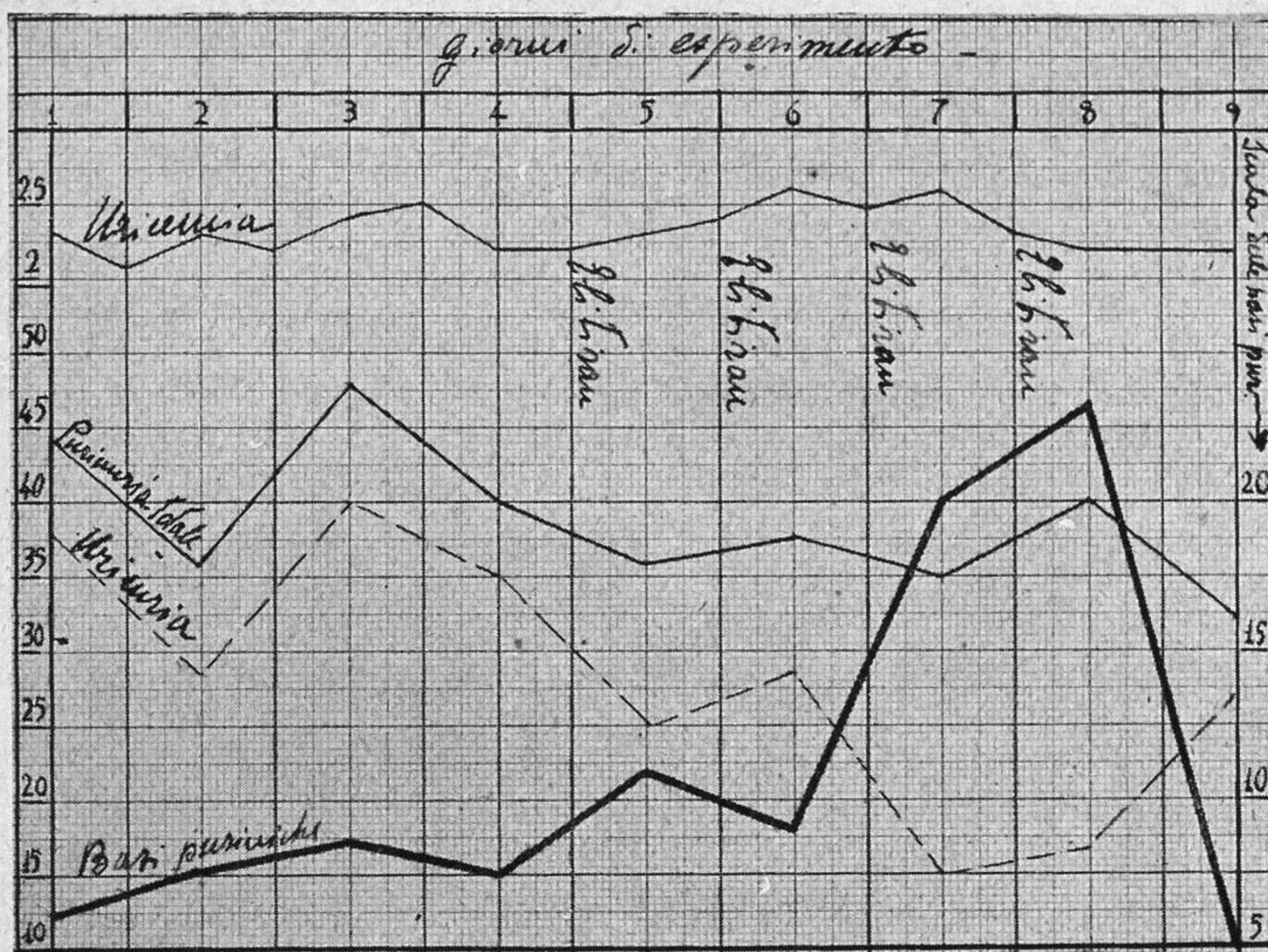



DIAGRAMMA 4.

INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI E CONSIDERAZIONI.

Nel complesso di questi quattro casi i risultati sperimentali sono concordi per quanto riguarda il comportamento dell'eliminazione dell'acido urico e delle basi puriniche.

La riduzione dell'uricemia in seguito alle iniezioni di elihyran è stata sempre molto notevole portandosi specie nei primi due casi a cifre minime.

Interessante appare il comportamento delle basi puriniche. Le oscillazioni di queste, nel periodo che precede il trattamento avvengono generalmente nello stesso senso dell'acido urico, per quanto non esattamente proporzionali; però, quasi sempre la concentrazione di queste diminuisce o aumenta a seconda che diminuisce o aumenta l'uricuria. Non appena però si iniziano le iniezioni di elithyran, che fanno ridurre in maniera imponente la quantità dell'acido urico eliminato, le basi puriniche non seguono più le oscillazioni dell'acido urico nello stesso senso, ma subiscono invece un aumento fortissimo che però, non arriva a compensare la quota di acido urico mancante, cosicchè la purinuria totale risulta alquanto diminuita rispetto ai valori dei primi giorni.

Incostante è invece il comportamento della curva uricemica, la quale talvolta subisce un leggero innalzamento in corrispondenza della diminuita uricuria, talvolta invece segue le stesse oscillazioni della uricuria. Comunque le variazioni del tasso uricemico sono sempre tanto scarse per cui non si può stabilire un rapporto di queste con l'uricuria.

Incostante appare anche il comportamento della diuresi che nei primi due casi non ha oscillazioni notevoli, mentre negli altri due vi sarebbe tendenza all'aumento.

Così pure non si può stabilire un netto rapporto tra diuresi e tasso uricemico e tra diuresi e purinuria. L'acido urico delle urine nel complesso si riduce anche nei giorni in cui la diuresi appare aumentata.

Da questi esperimenti si possono quindi dedurre solo alcuni fatti certi:

L'uricemia non subisce aumento, talvolta anzi tende a ridursi.

L'eliminazione dell'acido urico per l'azione dell'elithyran diminuisce fortemente senza alcun rapporto con l'uricemia e con la diuresi; le basi puriniche eliminate aumentano tanto più notevolmente quanto più si riduce l'eliminazione dell'acido urico.

La purinuria totale risulta diminuita.

Questi fatti potrebbero trovare varie spiegazioni:

1) variazioni della permeabilità renale per l'acido urico dovuta ad influenze vasomotorie o ad influenze sugli epiteli escretori;

2) azione favorente eventuali depositi urici dei tessuti;

3) variazione del ricambio nucleo-proteico;

4) azione uricolitica.

La prima ipotesi sembra la meno attendibile. Alla diminuita eliminazione dell'acido urico da parte del rene dovrebbe corrispondere un aumento dell'acido urico del sangue, tanto più se si pensa che l'ormone tiroideo, per quanto finora conosciamo, dovrebbe esaltare i processi di tutto il ricambio e verosimilmente anche quello nucleo-proteico. Comunque resterebbe inspiegato il fatto dell'aumentata eliminazione delle sole basi puriniche.

Che la tiroide possa provocare un accumulo di acido urico nei tessuti, resta assolutamente nel campo delle ipotesi, perchè l'esistenza di riserve uriche nell'organismo non è stata ancora sicuramente ed obbiettivamente dimostrata. In secondo luogo si potrebbe pensare che l'ormone tiroideo facesse diminuire il catabolismo dei nucleo-proleidi. Ma questa ipotesi è poco sostenibile.

Variazioni del ricambio sotto stimoli tiroidei avvengono senza alcun dubbio, ma per quanto è universalmente ammesso, tali variazioni sono nel senso di un aumento dei processi ossidativi, aumento di tutte le scissioni cellulari e molecolari, verosimilmente quindi anche dei nucleo-proteidi.

Interpretando la scarsa eliminazione di acido urico come conseguenza di una mancata produzione, si dovrebbe perciò ammettere che la tiroide faccia diminuire il catabolismo dei nucleo-proteidi e quindi l'uricogenesi endogena, e ciò contrasta con tutti i dati di fatto acquisiti negli altri settori del ricambio.

L'enorme aumento delle basi puriniche che rappresentano i prodotti intermedi del ricambio nucleo-proteico nei confronti dell'acido urico, che invece si riduce, dimostra che in effetti anche il ricambio purinico, come tutto il resto del ricambio organico, è esaltato dagli stimoli tiroidei.

Nelle nostre esperienze è chiaro che la formazione dei corpi purinici precedenti l'acido urico nella scala delle ossidazioni risulta fortemente esaltata. Un arresto delle ossidazioni della impoxantina e xantina non è spiegabile; è più verosimile ammettere che sia l'acido urico a subire ulteriori trasfor-

mazioni. Si giunge così a dar corpo alla quarta possibilità innanzi avanzata di un'azione uricolitica da parte dell'ormone tiroideo.

Questa affermazione che scaturisce come conclusione logica dalla interpretazione dei fatti, dà adito però ad una obiezione: l'uricolisi nell'uomo per quanto sostenuta da molti autori non è ancora sufficientemente dimostrata.

Abbiamo accennato innanzi a questo problema controverso.

Vediamo ora quali sono i dati di fatto in base ai quali si possono ammettere processi uricolitici nell'uomo.

Contrariamente alle affermazioni del Thannhauser, di Gudzent ed altri che negano questa possibilità, l'esistenza di fermenti uricolitici nell'uomo trova sostegno nelle ricerche di molti autori.

Alcuni hanno attribuito proprietà uricolitiche al fegato; ricordiamo solo sommariamente le ricerche eseguite in vitro con pezzi di organi (D'Amato e De Nunno, Silvestri, Ascoli, Izar, Rother) dalle quali risulterebbe un'azione uricolitica da parte di vari organi, e in vivo (Perroncito, Chauffard, Bollmann, Yesse e Frank, Gremess e Bodo, Minkowsk, La Franca, Bergami) che portano alla dimostrazione di capacità uricolitiche del fegato negli animali.

Fra le più dimostrative sono quelle di Perroncito, il quale ha trovato aumento del tasso uricemico nei cani per legatura parziale della vena cava al disopra del fegato, quelle di Bergami nello stesso senso, e quelle di Bollmann Yesse e Mann i quali dopo aver praticato nei cani la fistola di Eck, hanno visto l'uricuria e l'uricemia aumentate notevolmente. Le ricerche eseguite da Chauffard con prelievi di sangue nella vena porta e nelle sovraepatiche, ed altri con perfusione del fegato, hanno dimostrato che al di là della barriera epatica l'acido urico si trova diminuito.

L'ablazione totale del fegato ha determinato quasi sempre forte aumento dell'uricemia. (Perroncito-Bonisset, Bugnard, Rouzant).

Le ricerche nell'uomo sono pure ormai tanto abbondanti che non consentono di negare senz'altro la possibilità di uricolisi.

Schjttenelm e Schmid misero fra i primi in evidenza un fermento uricolitico in alcuni organi di neonato: il Primavera, il Toto, nella milza e nel rene di adulto.

Franck e Schittenelm, Levene e Kristeller, videro che dopo carico di acido nucleinico una parte dell'azoto nucleinico si trovava sotto forma di azoto ureico, ed ammisero la possibilità di trasformazione.

Anche ricerche di Folin Berglund e Deric, Valenti, dimostravano processi uricolitici nell'uomo normale e nel gottoso.

Paroulek con iniezioni di acido urico nella vena porta di soggetti sottoposti a laparatomia ha dimostrato che la maggior parte dell'acido urico introdotto veniva trattenuto nel fegato.

Le ricerche eseguite su malati di fegato confermerebbero l'importanza di questo organo sul ricambio purinico.

Aylmerieck attribuisce l'iperuricemia delle eclamptiche da lui riscontrata, alla insufficienza del fegato.

Cassano constatò negli epatici una uricemia elevata ed aumento dell'eliminazione urinaria. L'autore ammette senz'altro l'esistenza dei processi uricolitici nell'uomo ed attribuisce al fegato una preminenza funzionale in tali

processi. L'insufficienza epatica porterebbe ad un aumento dell'acido urico circolante.

Usseglio e Anglesio hanno anch'essi trovato notevole aumento del tasso uricemico e della uricuria negli epato-pazienti.

Czoniczer avrebbe trovato aumentato solamente l'escrezione urinaria.

Labbè, Violle Nepveux studiarono il rapporto tra purine libere e purine totali del sangue nel gottoso puro, nel gottoso con disturbi epatici, nei cirrotici e nei nefritici. Essi videro che negli epatici si ha aumento delle purine libere rispetto al normale, senza però raggiungere mai la cifra del gottoso puro. Come pure la ritenzione urica nei casi di nefrite azotemica non porta mai a cifre elevate come nel gottoso. Gli autori ammettono per il legato una funzione uricolitica e negano d'altra parte l'esclusiva importanza del rene nella iperuricemia del gottoso.

Ricerche abbastanza dimostrative sono quelle di Di Marco e Marconi della Clinica di Roma, eseguite con carico di acido urico per via endovenosa, in un gruppo di 27 epatopazienti, nei quali la curva uricemica da carico si è tenuta notevolmente più elevata rispetto a quella dei normali, mentre l'uricuria successiva al carico era superiore a quella dei controlli. Gli autori attribuiscono al fegato una funzione uricopessica che nei loro casi sarebbe insufficiente e non escludono la possibilità che l'acido urico trattenuto nel fegato venga ulteriormente in parte rimesso in circolo, in parte distrutto con speciali fermenti, o trasformato, in parte eliminato con la bile.

Allo stato attuale quindi non si può escludere che il fegato abbia grande importanza nel ricambio purinico, mentre si attendono ulteriori ricerche che chiariscano i vari aspetti della questione, se si tratti cioè, di una semplice funzione di arresto, di una funzione uricolitica o ancora escretoria, oppure di tutte queste insieme.

Come pure ci sembra logico che se processi uricolitici sussistano nell'organismo dell'uomo, non solamente il fegato o i muscoli, ma vari organi e tessuti dovrebbero partecipare in certo modo a tali processi, così come possono partecipare alla uricopoiesi, poichè in genere ai vari processi di ricambio, dal proteico, al glicidico, all'idrosalino, partecipano quantunque in proporzioni diverse tutte le cellule dell'organismo.

Le nostre ricerche vengono ad avvalorare le idee dei sovracitati autori. L'interpretazione dei nostri risultati ci sembra tanto più logica se si pensa a quanto avviene analogamente in altri settori del ricambio, per azione dell'increto tiroideo che stimola molte funzioni, fra le quali ad esempio la glicogenolitica, la funzione deamminante del fegato (Benedetti, Martini), le funzioni sul ricambio dei lipidi: scissione degli esteri colesterolici, trasformazione del colesterolo (Bufano, Capra, ecc.).

Senza voler ammettere un'azione uricolitica diretta della tiroide, in base ai nostri risultati crediamo di poter affemare la sua capacità di stimolare gli organi e tessuti deputati a funzioni uricolitiche, e di esaltare in pari tempo tutti i processi di scissione ossidativa dei nucleo-proteidi, compresi quelli che eventualmente portano ad ulteriore trasformazione dell'acido urico. Questi ultimi sono molto difficilmente dimostrabili e sono tutt'ora completamente oscuri, poichè nulla sappiamo attraverso quali termini di passaggio e con

quali processi chimici l'acido urico, nell'uomo, possa subire ulteriori trasformazioni.

Nè può costituire argomento decisivo per negare l'uricolisi il fatto che l'allantoina, la quale deriva dall'ossidazione dell'acido urico, si trova solo in tracce nelle urine dell'uomo, mentre è abbondante in quelle degli animali.

Oltre alla possibilità che nell'uomo l'acido urico segua una via diversa nell'ulteriore trasformazione, non è improbabile che anche l'allantoina possa essere ulteriormente trasformata.

Queste ipotesi acquistano valore se si pensa che i poteri fermentativi vanno sempre più perfezionandosi via via che si sale nella scala zoologica; ciò avviene anche per l'acido urico che mentre negli anfibi, nei rettili, negli uccelli non è ossidato, lo è invece nei carnivori.

Oltre all'azione che abbiamo visto costante nelle nostre ricerche è probabile che gli estratti tiroidei influiscano anche sulla diuresi aumentandola e facilitando l'eliminazione urinaria dell'acido urico e quindi la mobilitazione di esso da eventuali depositi tissurali. In ogni modo crediamo di poter escludere che sia questa l'azione predominante.

I rapporti della funzione tiroidea col ricambio purinico erano ammessi in forma vaga già da molti anni. Lorand (1907) parlava di ritensione di acido urico in rapporto a ipofunzione tiroidea; aumento dell'eliminazione di acido urico sotto azione dei preparati tiroidei. Le ricerche di Gudzent, Maase e Zondek, Biffis, Schittnelm ed Eisler, come abbiamo visto, dimostrerebbero aumento reale della uricemia e della uricuria che si renderebbe palese da dieci a trenta ore dopo l'iniezione di tiroidina, non fu però eseguita la ricerca delle basi puriniche; per contro Zener,Falta, Levi e Ayrignac trovarono diminuizione dell'acido urico del sangue e delle urine, sotto l'influenza dell'opoterapia tiroidea.

Le ricerche cliniche hanno pure dato risultati contradittori. Weil avrebbe riscontrato un aumento dell'acido urico combinato nel borbo di Basedow, altri autori non hanno trovato valori dell'acido urico superiori al normale in questa malattia, e vi sono anche osservazioni di insufficienza tiroidea con aumento dell'eliminazione di acido urico.

Il sistema adoperato colle nostre ricerche e la costanza dei risultati ci consente di ammettere per l'ormone tiroideo, almeno in forti dosi una netta influenza sul ricambio purinico, intesa principalmente come azione stimolante la scissione nucleoproteica e i processi ossidativi. I nostri risultati inoltre potrebbero essere spiegati con l'ipotesi dell'esistenza anche nell'uomo di processi uricolitici, e con la possibilità che tali processi siano esaltati dagli ormoni tiroidei.

RIASSUNTO

Si studiano i rapporti del sistema neurovegetativo endocrino col ricambio purinico endogeno dell'uomo.

In questa nota si studia l'influenza dell'ormone tiroideo.

In alcuni soggetti sani tenuti ad assoluto riposo e a dieta apurinica viene controllata per qualche settimana, quotidianamente la diuresi, l'uricemia (due volte al giorno), l'uricuria e la purinuria totale delle 24 ore.

Stabilita dopo alcuni giorni la media dei valori si somministra per quattro giorni successivi elithyran Bayer in forti dosi.

Le variazioni osservate nei valori dell'uricemia, della uricuria e della purinuria totale, in seguito al trattamento, portano ad ammettere una nettissima influenza della tiroide sul ricambio purinico endogeno, intesa come azione stimolante la scissione nucleo-proteica e i processi ossidativi e portano altresì ad ammettere anche nell'uomo la possibilità di processi uricolitici che verrebbero esaltati dagli stimoli tiroidei.

Per la biliografia vedi nota 3ª: Influenza dell'ormone ovarico e testicolare sul ricambio pur. endogeno, di prossima pubblicazione sul « Policlinico, Sez. Medica.

II.

Istituto di Clinica Medica della R. Università di Roma
Direttore: Prof. C. Frugoni

Azione di un estratto lipidico tiroideo sulla ghiandola tiroide

Dott. Vittorio Meccoli

1. — PRELIMINARI

Nelle cellule epiteliali dei follicoli tiroidei si trovano o si possono trovare, in quantità variabile, goccioline e granulazioni varie, quali esponenti dell'attività metabolica cellulare.

I tipi principali sarebbero i seguenti (Pende): i granuli lipoidi, i granuli fucsinofili e le gocciole colloidi. Ricorrendo a tecniche di colorazione diverse, vari autori ne hanno descritti degli altri, quali le granulazioni basofile, le siderofile, le acidofile. La presenza, l'aspetto ed il numero di queste granulazioni varierebbero in rapporto alle condizioni funzionali della ghiandola tiroide.

I granuli lipoidi sembrano mancare soltanto nei primi mesi di vita fetale, poi vanno crescendo con l'età, fino nella vecchiaia (Erdheim). Essi possono osservarsi anche nelle cellule degli ammassi interfollicolari.

Secondo Garneir, Erdheim, Levi e Rothschild, Pende, i granuli lipoidi verrebbero versati direttamente nei capillari sanguigni e linfatici intervescicolari. I lipoidi sarebbero quindi un vero e proprio prodotto di secrezione ghiandolare delle cellule tiroidee, prodotto secondo Pende molto importante.

Bisogna però riconoscere che le ricerche eseguite allo scopo di portare un contributo alla conoscenza dell'attività di dette sostanze sono state assai scarse e che il loro vero significato non è ancora chiarito.

Iscovesco (1908-1913) estrasse dalla tiroide diverse porzioni di lipoidi, aventi caratteri e proprietà diverse.

Da una prima estrazione con etere etilico ottenne due frazioni di lipoidi solubili in etere: una frazione solubile in acetone ed una insolubile in acetone; dal materiale ghiandolare restato dopo l'estrazione eterea ottenne ancora

due estratti alcoolici, di cui uno insolubile ed un altro solubile in acetone; da questo ultimo a sua volta separò due frazioni di cui una solubile ed un'altra insolubile in alcool; inoltre dal gruppo dei lipoidi ottenuto con l'estrazione eterea, e precisamente dalla frazione insolubile in acetone, separò un lipoide solubile in etere di petrolio.

Dalle esperienze di Iscovesco risulterebbe che le diverse frazioni di lipoide avrebbero proprietà fisiologiche alquanto diverse. L'estratto etereo insolubile in acetone si è dimostrato molto tossico e tutti gli animali a cui è stato iniettato sono diminuiti di peso; all'autopsia le tiroidi presentavano atrofia, focolai apoplettici, ecc. Gli animali trattati con gli altri estratti non hanno accusato nessuna variazione di peso ed alcun sintomo d'intossicazione; però l'estratto etereo solubile in acetone produce una passeggera, ma pronunciata esoftalmia.

Negli animali trattati con estratto etereo solubile in etere di petrolio si osservava ipertrofia della tiroide e del cuore, tachicardia, esoftalmia, variazioni di peso in altre ghiandole, oltre un'influenza regolatrice sulle curve di crescenza ponderali degli animali.

Dopo quelle di Iscovesco non ho potuto trovare nella letteratura altre ricerche aventi lo scopo di accertare il significato di queste sostanze; nei più recenti lavori di istofisiologia tiroidea ai lipidi non viene riconosciuto un ruolo molto importante: Thomas pensa che i granuli lipoidi che si vedono nelle cellule dei follicoli tiroidei siano un prodotto di rifiuto messo in libertà dalla liquefazione della colloide, durante il suo riassorbimento, in coincidenza della fase escretrice cellulare; la loro presenza sarebbe quindi l'indice di una forte attività passata.

In questo lavoro riferisco su alcune esperienze eseguite allo scopo di portare un contributo alla conoscenza dell'azione dei lipidi tiroidei, servendomi di un estratto lipidico tiroideo ottenuto mediante un metodo già adoperato da Torrioli e coll. per le loro esperienze con estratti lipidici di altri organi.

2. — ESPERIENZE

Preparazione dell'estratto lipidico: Gr. 300 di tiroide di bue vengono liberati, per quanto è possibile, del loro involucro connettivale, e finemente triturati con un comune trita carne: si ottengono g. 220 circa di poltiglia.

Circa cc. 500 di alcool etilico a 96° vengono intanto messi a bollire ed in esso si versano le tiroidi triturate; l'alcool bollente provoca la coagulazione della colloide per cui è necessario non versarvi massivamente la poltiglia e usare recipienti larghi (un Beker per esempio).

L'ebollizione dura 10 minuti; si fa seguire da

Essiccazione completa fino ad asportazione della minima traccia d'acqua;

Estrazione in etere (l'estrazione deve durare circa 24 ore, cambiando l'etere due volte);

Essiccazione dell'estratto etereo (a bagno maria-;

Asportazione della frazione solubile in acetone (è necessario lavare con acetone almeno tre volte);

Il residuo acetonico, cioè l'estratto etereo insolubile in acetone, viene essiccato a bagno maria e ripreso nuovamente in etere;

Emulsionamento in cc. 800 di soluzione fisiologica.

L'ebollizione in alcool a 90° ha lo scopo di far precipitare le albumine e di liberare dai loro legami i lipidi dei complessi lipoproteici.

L'estratto etereo insolubile in acetone è una polvere finissima di colore giallo-biancastro molto chiaro, che si lascia facilmente emulsionare in soluzione fisiologica.

Così operando cc. 1 di soluzione vengono a contenere l'estratto etereo, frazione insolubile in acetone di gr. 0,28 di tiroide fresca.

L'estratto così preparato non contiene jodio.

I lipidi emulsionati in soluzione fisiologica e iniettati endovena vanno a depositarsi entro le cellule del reticolo; l'azione di questi lipidi è generica e specifica in quanto, a seconda del lipide specifico, la risposta è maggiore in determinati settori del reticolo, ossia nello stesso organo o nel sistema in cui è incluso l'organo. Questa stimolazione del reticolo risponde per lo più con alterazioni della parte parenchimatosa nel senso di una stimolazione o alcune volte di una inibizione (Pirolli con estratti lipoidei testicolari, splenici, ipofisari e muscolari; Torrioli e Pusic con estratti di milza; Torrioli e Alleva con estratti testicolari, ecc.).

Il principio attivo al quale si deve questa azione sul S. R. I. è solubile in etere ed insolubile in acetone (Torrioli); le frazioni solubili in acetone non si sono dimostrate attive (Torrioli e Alleva).

Premesso questo io ho rivolto le mie osservazioni sulla stessa ghiandola tiroide, onde rilevare le eventuali modificazioni che l'estratto vi poteva indurre.

Animali da esperimento. La tiroide di cavia è quella che offre l'aspetto istologico più costante ed inoltre è sulla tiroide di cavia che la letteratura fornisce le più precise osservazioni (Bastenie). Anche Krogh e Okkels ritengono che la cavia sia l'animale che meglio si presta per ricerche sulla tiroide.

Le esperienze si potevano eseguire su cavie di qualsiasi età, giacchè la tiroide di cavia si modifica sensibilmente alle stimolazioni sperimentali. Però il quadro morfologico della tiroide di animali adulti, per quanto nella cavia in maniera minore che in altre speci, può subire modificazioni anche rimarchevoli, in rapporto ai cicli stagionali, a quelli sessuali, alle variazioni dell'alimentazione, ecc.

È necessario perciò evitare per quanto possibile l'influenza di questi fattori, onde non cadere in errore nell'interpretazione dei fatti osservati e non attribuire alle influenze sperimentali ciò che invece è dovuto ad altre ragioni, estranee alle esperienze. Io ho pensato che ciò si poteva ottenere operando su cavie ancora molto giovani, in età in cui la tiroide normalmente offre i segni di un'attività minima o nulla, e prendendo alcune precauzioni di carattere ambientale, alimentare e razziale.

Secondo Aron le cavie da g. 150 a 220 presentano ancora i segni di un'attività tiroidea minima o nulla, mentre Del Castillo e Magdalena, Del Castillo hanno riscontrato che nelle tiroidi di cavie di peso tra i 165 e i 200 g. possono osservarsi segni di funzionalità netta e indiscutibile; Benazzi ha confermato queste ultime ricerche, concludendo che soltanto in cavie al disotto di g. 150 la tiroide si trova in uno stato di attività pressochè nulla. Per le dette ragioni nelle mie esperienze mi sono servito di cavie di peso inferiore ai g. 150

Sia le cavie usate per esperimento che quelle tenute per controllo provenivano dalla stessa covata, vivevano nello stesso scompartimento con la madre ed avevano la stessa alimentazione; il tempo massimo di durata di ciascun esperimento è stato di 34 giorni.

Ho adoperato 26 cavie, di cui 12 sono servite da controllo e su 14 sono state condotte le esperienze.

Procedimento. — Nelle 14 cavie da esperimento le iniezioni di estratto lipidico sono state praticate nella cavità peritoneale, non essendo tecnicamente possibile una lunga serie di iniezioni endovenose in questi animali. Ho cominciato con cc. 1, a giorni alterni, portando poi la dose a cc. 2 e quindi a cc. 3, quotidiane.

Le prime cavie adoperate sono state sacrificate insieme coi controlli prima di raggiungere i g. 150 di peso, mentre ad altre cavie si sono fatti sorpassare i g. 150 e nelle ultime otto i 220 g.

Criterio costantemente seguito è stato questo: si sono prelevate delle cavie dello stesso peso, o di poco diverso; di queste alcune servivano da controllo ed altre per il trattamento con estratto lipidico e, dopo un determinato periodo di tempo venivano sacrificate, tutte lo stesso giorno, anche se avevano raggiunto pesi non uguali. Secondo me il criterio di iniziare le esperienze con cavie della stessa covata, e di peso pressochè uguale, aveva molto più valore che non quello di sacrificare le cavie al momento in cui ciascuna aveva raggiunto un determinato peso; quest'ultimo infatti poteva anche essere stato influenzato dalle esperienze. Le pesate sono state eseguite sempre al mattino tenendo gli animali digiuni.

3. — OSSERVAZIONI

Dopo aver ricevuto l'iniezione endoperitoneale di estratto le cavie non modificano sensibilmente il loro contegno; rimesse con la madre esse mantengono la stessa vivacità e lo stesso umore di prima, senza alcuna differenza con le cavie di controllo, non trattate.

Anche la crescita non è stata influenzata; io non ho osservato quella regolarizzazione delle curve di crescenza ponderali osservate da Iscovesco con il suo estratto etereo insolubile in acetone; le curve di accrescimento ponderale delle cavie trattate, fatte singolarmente per ogni cavia e non prendendo la media di più cavie, si presentano piuttosto simili tra loro e simili a quelle delle cavie controllo. Soltanto due cavie, raggiunti con i controlli i 160-170 g. hanno poi continuato a crescere più rapidamente di questi ultimi con un tracciato che continuava la stessa direzione di quello dei primi giorni di vita, ed hanno raggiunto i g. 255-260 quando i 4 controlli ed altre 2 cavie dello stesso gruppo, ma trattate, pesavano soltanto 210-220 g.

La tiroidectomia è stata eseguita, in tutte le cavie, sotto narcosi cloroformica; dopo la tiroidectomia gli animali venivano sacrificati e se ne faceva l'autopsia.

La tiroide delle cavie trattate, qualche volta si presentava più pallida e qualche volta anche di grandezza diversa di quella delle cavie controllo; ciò però non sempre.

All'autopsia delle cavie non ho mai osservato alterazioni degne di rilievo a carico di alcun organo.

Le due cavie che ho ricordato più sopra, come quelle che erano cresciute in peso più delle altre, presentavano un notevole aumento di grasso nei comuni depositi fisiologici.

Reperto microscopico. — Le sezioni delle tiroidi, fissate in formalina e incluse in paraffina, sono state colorate con ematossilina-eosina, Mallory e Bielschowsky; altre sezionate al congelatore sono state colorate con Sudan III.

L'aspetto morfologico delle tiroidi di cavie che hanno ricevuto solamente 3 cc. di estratto in 2 volte (cc. 1-2) non differisce sostanzialmente da quello delle tiroidi delle cavie controllo; qualche cosa di diverso si comincia invece ad osservare nelle cavie che hanno ricevuto 5 cc. di estratto, in 3 volte. Si tratta di differenze assai lievi, alle quali si potrebbe anche non dare alcun significato se non rappresentassero l'inizio di quelle modificazioni più profonde osservate poi nelle cavie che hanno avuto un trattamento più lungo. Queste ultime sono studiate in 3 gruppi: le cavie di ciascun gruppo sono nate lo stesso giorno, hanno vissuto nello stesso stallo e con la medesima alimentazione e sono state sacrificate lo stesso giorno.

I Gruppo: Cavie da g. 130-140 (peso iniziale g. 100-110).

Le tiroidi delle cavie controllo appaiono con i follicoli di grandezza variabile (in maggioranza da μ 20 a 40 di diametro, ma non mancano follicoli più grandi fino a μ 70 di diametro), con epitelio piatto e nucleo piccolo ricco di cromatina; i follicoli contengono una colloide acidofila di aspetto finemente granuloso; soltanto in qualche raro follicolo si può osservare un piccolo lembo della parete costituito da cellule più alte, quasi cubiche, a nucleo globoso e cromatina meno addensata. Con il metodo di Mallory la colloide si colora in azzurro intenso.

Analogamente a quanto ha osservato Bastenie, nelle tiroidi di cavia non si può stabilire alcuna sistematizzazione in territori ghiandolari, complessi microfollicolari e così via.

Tra i follicoli vi sono numerosi ammassi di cellule epiteliali a nucleo molto più grande, d'aspetto vescicoloso, povero di cromatina, con nuclei netti; sono le cosiddette cellule interstiziali o ammassi interfollicolari; si tratta di un reperto abituale nelle tiroidi di cavia ed anche di altri animali (Bastenie e altri).

In mezzo a questi ammassi si vedono delle piccole lacune, in cui può esservi un po' di colloide; le cellule tendono a porsi intorno a queste raccolte di colloide, che vanno poi assumendo una forma rotondeggiante, si vanno così formando dei piccoli follicoli ad uno o più ordini di cellule, ancora cubiche; le cellule degli strati più interni presentano i nuclei in via di degenerazione, fino alla cariolisi; il nucleo è tanto più chiaro e tanto più fortemente degenerato per quanto più le cellule sono situate nell'interno del follicolo in formazione. Si vedono inoltre dei follicoli in cui non vi è

restato che una parte della parete con più ordini di cellule, ma i nuclei di quelle situate più all'interno mostrano chiari segni degenerativi, mentre lo strato più esterno, destinato a rimanere, ha già assunto la forma piatta quando ancora non tutte le cellule all'interno sono scomparse. Queste ultime figure erano già state precedentemente osservate da vari autori, molti dei quali le interpretavano come un fenomeno normale di desquamazione epiteliale o di secrezione olocrina delle ghiandole (v. fig. 1).

Dagli aspetti morfologici descritti si ha la netta impressione che i follicoli derivino dagli ammassi epiteliali interstiziali.

Le tiroidi delle cavie trattate con l'estratto etereo insolubile in acetone (cc. 10 in quattro volte e nello spazio di 7 giorni) mostrano una maggiore disparità di grandezza dei follicoli, nel senso che vi si trovano in maggior numero microfollicoli (da μ 7 a 14 di d.); di contro sembrano diminuiti in proporzione gli ammassi interfollicolari ed in questi si osserva in molta maggior misura che nelle tiroidi precedenti la tendenza delle cellule a formare dei piccoli follicoli; in detti follicoli lo strato epiteliale situato più all'esterno assume qualche volta l'aspetto cubico anzichè piatto.

I follicoli con lembi di cellule cubiche sono assai più numerosi che nei preparati precedenti e specialmente tra i piccoli follicoli ve ne sono numerosi in cui tutte le cellule sono cubiche.

Non si vedono mitosi, nè cellule cilindriche.

Colloide sempre acidofila e granulosa.

II Gruppo: Cavie da g. 150-180 (peso iniziale g. 95-110).

Nelle tiroidi delle cavie controllo i follicoli appaiono molto più numerosi, in rapporto agli ammassi interstiziali che non nei controlli del gruppo I; sono più stipati tanto da presentare numerose figure poligonali (fig. 1); vi sono più microfollicoli e nello

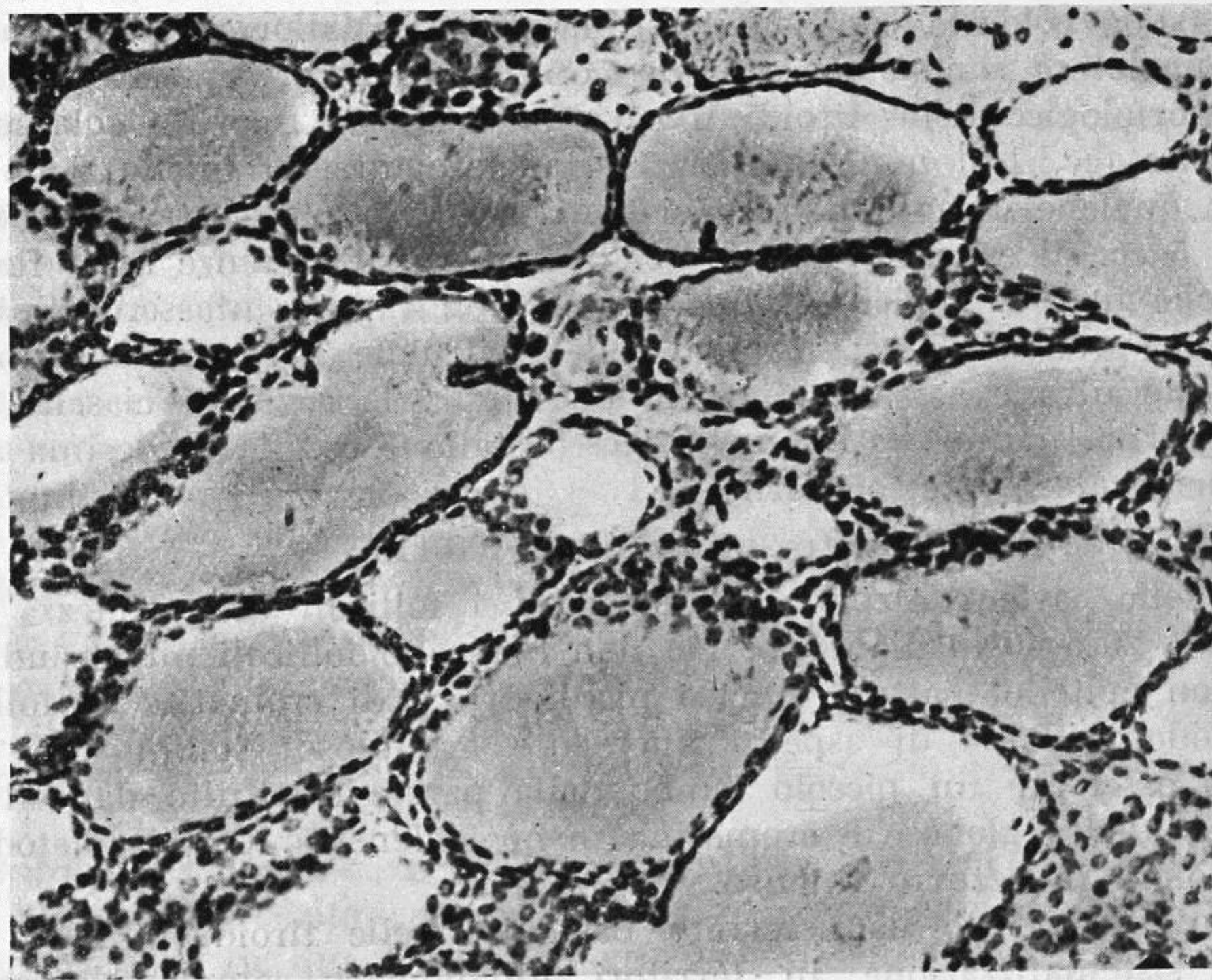



Fig. 1

Fig. 1. — Microfotografia × 370. Cavia controllo appartenente al gruppo II; tiroide. L'epitelio follicolare è in gran parte costituito da cellule piatte con scarsi lembi di cellule cubiche. Nell'interno di alcuni follicoli si possono osservare delle cellule in via di generazione, quale probabile residuo dell'ammasso interfollicolare da cui si è formato il follicolo (*Emat. eosina*).

stesso tempo anche più follicoli grandi, per cui la media della grandezza dei follicoli si mantiene la stessa (vedi Tavola); i follicoli medi sono ancora in prevalenza. Qualche follicolo mostra una forma irregolare come se si fosse formato dalla fusione di follicoli più piccoli.

Molto più numerose sono le cellule cubiche, le quali hanno un nucleo più globoso, più turgido e più grande di quello delle cellule piatte.

In queste cellule è facile osservare delle granulazioni basofile nel protoplasma.

Una parte della parete di alcune vescicole può essere formata da cellule grandi a grande nucleo vescicoloso; la rassomiglianza di queste cellule con le cellule interstiziali, la presenza eventuale di resti nucleari nel lume di questi follicoli, fanno pensare che questi elementi epiteliali siano da considerare come degli avanzi di un ammasso interstiziale trasformatosi in follicolo (le cui figure caratteristiche già descritte in precedenza sono anche in questi preparati ben visibili) piuttosto che non delle cellule a secrezione rapida simili a quelle descritte da Thomas nelle tiroidi umane. In qualche follicolo la colloide presenta dei vacuoli periferici, in corrispondenza dei quali le cellule possono essere piatte o cubiche, mai cilindriche.

Assai diverse si presentano le tiroidi delle cavie esperimento (queste cavie hanno ricevuto cc. 23 di estratto etereo acetone-insolubile, in 8 volte e nello spazio di 14 giorni); in questo gruppo di cavie l'aspetto istologico delle tiroidi degli esperimenti presenta le più marcate differenze con quello dei controlli.

In primo luogo nettissima prevalenza dei microfollicoli a cellule cubiche; i follicoli medi e grandi sono meno numerosi: specialmente quelli a cellule piatte sono rarissimi.

Gli ammassi interstiziali sono meno numerosi; si osserva da parte di questi ammassi una più marcata tendenza delle cellule interstiziali a formare follicoli che non nei preparati dei controlli; i follicoli provengono da un numero minore di cellule, nel senso che le forme di passaggio hanno minor numero di strati cellulari e per conseguenza la perdita di cellule per degenerazione entro il lume follicolare è infinitamente inferiore. Rarissima è la visione di follicoli con due o più strati di cellule. Si ha l'impressione netta che il processo di formazione dei follicoli avvenga non solo su più larga scala, ma anche con più rapidità.

È forse per questo che i follicoli piccoli sono in numero più rilevante che non nelle tiroidi delle cavie controllo (fig. 2).

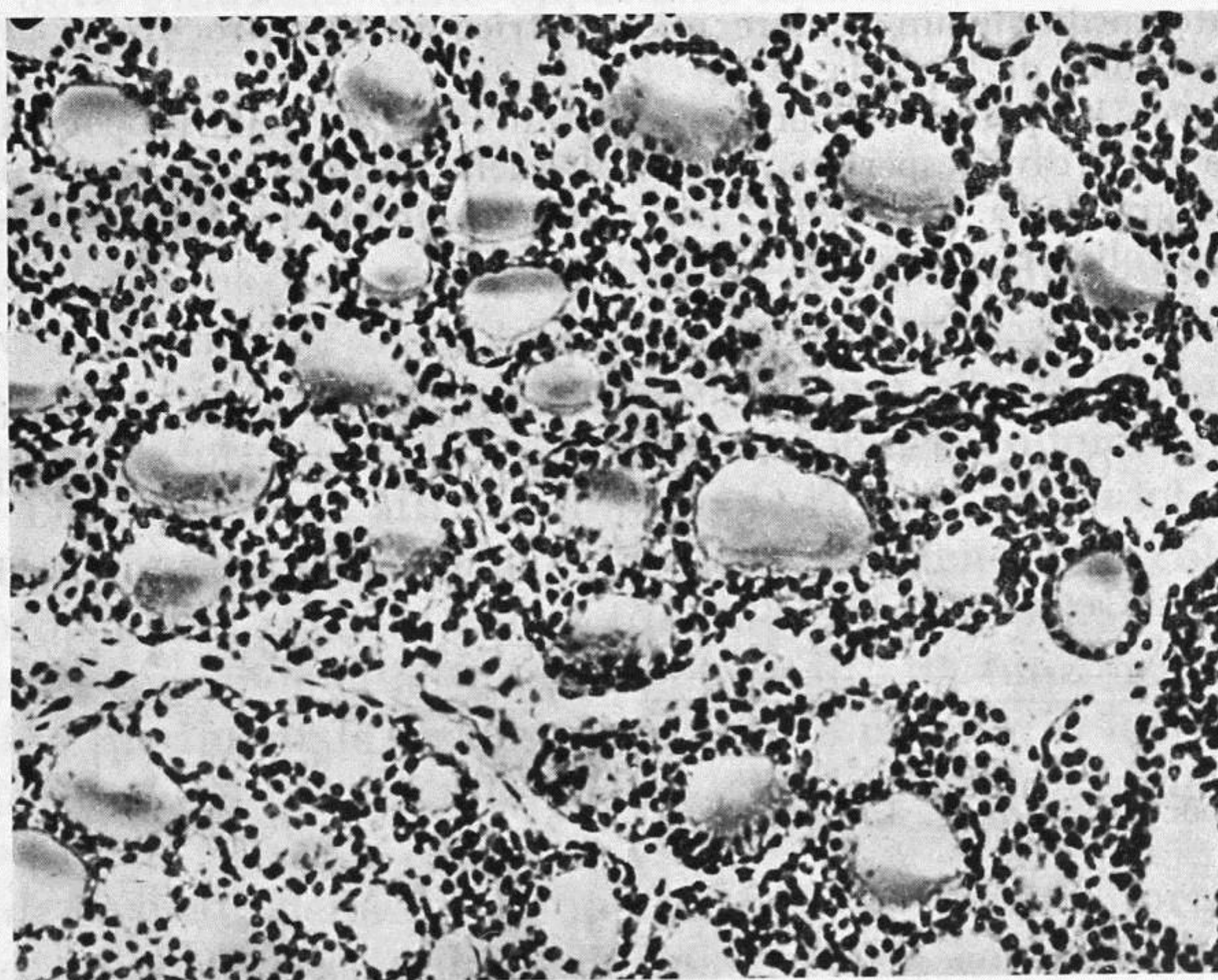



FIG. 2.

FIG. 2. — Microfotografia × 370. Cavia esperimento appartenente al gruppo II; tiroide. I follicoli sono molto più piccoli, alcuni piccolissimi, che non nel preparato precedente; l'epitelio follicolare è ovunque cubico (*Emat. eosina*).

Le cellule sono cubiche, più alte delle cellule dei controlli, con protoplasma granuloso assai acidofilo, qualche volta con vacuoli situati sopratutto nel protoplasma sopranucleare; vi si notano scarse granulazioni basofile; il nucleo è globoso, più ricco di

sostanza cromatica; è situato al centro delle cellule o in posizione paracentrale, più vicino alla base, specie nelle cellule più alte.

La colloide non è più vacuolizzata che nelle tiroidi delle cavie controllo. Col Mallory si colora in azzurro intenso.

Non si vedono mitosi nè cellule cilindriche. Non vi è iperemia.

III Gruppo: Cavie da 200-220 g. (peso iniziale g. 70-90).

Nelle tiroidi delle cavie controllo la maggioranza dei follicoli hanno epitelio cubico; i follicoli a epitelio piatto sono scarsi, situati piuttosto alla periferia della ghiandola ed in generale sono follicoli grandi o medi.

Vi sono ancora numerosi ammassi di cellule interfollicolari, forse però in minore quantità che nei controlli più giovani; sensibilmente inferiori di numero sono quelle formazioni descritte precedentemente come destinate a formare follicoli.

Si vedono invece più numerosi i follicoli a contorno irregolare, probabilmente risultanti dalla fusione di due o più follicoli.

Nei capillari sanguigni vi è maggior quantità di sangue. Dalle cellule piatte, di tipo endoteliale, alle cellule cubiche, alte, con protoplasma rigonfio e vacuolizzato e con nucleo globoso, vi sono tutte le forme di passaggio. Il tipo più diffuso è quello descritto da Thomas « a secrezione lenta ». Il nucleo non è mai così grande e vescicoloso come quello delle cellule interstiziali, per quanto la cromatina sia meno addensata che nei nuclei delle cellule piatte. Non cellule cilindriche. Colloide sempre acidofila e poco vacuolizzata.

Le tiroidi delle cavie da esperimento dello stesso peso (hanno ricevuto cc. 57 di estratto in 21 volte e nello spazio di 33 giorni), presentano delle differenze che consistono soprattutto in un più alto numero di microfollicoli, mentre gli ammassi interfollicolari sono meno abbondanti. Ne deriva (v. tav.) che l'indice medio della grandezza dei follicoli è in queste tiroidi assai più basso che nelle tiroidi controllo.

Anche il protoplasma è più intensamente acidofilo. Per il resto il quadro istologico non differisce da quello precedentemente descritto per le tiroidi delle cavie controllo, se si esclude da questa asserzione il connettivo di cui dirò più avanti.

Per controllare quanto ho osservato a proposito dello sviluppo in grandezza dei follicoli, ho misurato mediante un oculare micrometrico il diametro di un grande numero di follicoli nelle tiroidi di 16 cavie.

In questo modo ho potuto rendermi conto con esattezza delle proporzioni in cui, per ogni tiroide, sia delle cavie esperimento che di quelle controllo, assumeva il numero dei follicoli di ogni grandezza. La media, per ciascuna tiroide in sezione trasversale, della grandezza dei follicoli è riportata nella seguente tavola.

TAVOLA

Gruppo	Diametro medio dei follicoli — Controlli		Diametro medio dei follicoli — Esperimenti	
I Gruppo: Cavie da g. 130-140	1 tiroide	μ. 30	3 tiroide	μ. 23
	2 t.	μ. 30	4 t.	μ. 25
II Gruppo: Cavie da g. 150-180	5 t.	μ. 28	7 t.	μ. 22
	6 t.	μ. 35	8 t.	μ. 22
III Gruppo: Cavie da g. 200-220	9 t.	μ. 38	13 t.	μ. 33
	10 t.	μ. 38	14 t.	μ. 33
	11 t.	μ. 43	15 t.	μ. 30
	12 t.	μ. 40	16 t.	μ. 31

Le cifre riportate sono un po' inferiori a quelle date da altri autori per la tiroide di cavia adulta, ma è noto che le vescicole tiroidee diventano sempre più grandi col crescere degli anni (Pende, Di Paola e a.).

Connettivo: nei preparati di tiroidi delle cavie controllo, colorati con Bielschowsky, si osserva lo sviluppo di un finissimo, delicato reticolo interfollicolare, reticolo che nelle tiroidi delle cavie esperimento si ritrova in minor quantità, mentre maggior sviluppo assumono le fibre collagene.

Anche nei preparati colorati con il Mallory le tiroidi delle cavie esperimento sembrano più ricche di connettivo di quelle delle cavie non trattate. E ciò è più evidente nelle cavie che hanno subito un trattamento più lungo.

Analogamente a quanto è stato osservato da Torrioli e collaboratori con altri estratti lipidici su altri organi, si ha ragione di ritenere che una parte del reticolo abbia subito, sotto l'azione dell'estratto adoperato, un'iperplasia ed una tendenza ad una maggiore collagenizzazione.

Granuli lipidici: nei preparati colorati con Sudan III si osservano dei granuli intracitoplasmatici, qualche volta disposti intorno al nucleo, i più minutissimi, qualcuno più grande come un nucleolo; detti granuli presentano la colorazione specifica delle sostanze lipidiche e non differiscono nelle tiroidi esperimento dai controlli.

4. — INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI SPERIMENTALI OTTENUTI.

È noto come il quadro istologico della tiroide presenti aspetti alquanto diversi, anche in condizioni fisiologiche e al di fuori di qualsiasi influenza sperimentale. Nei ratti albini Silvestroni ha osservato varietà profonde nell'aspetto delle tiroidi da soggetto a soggetto. L'alimentazione, i cambiamenti di clima, i cicli stagionali e sessuali ecc., possono provocare delle modificazioni citologiche così importanti da rendere spesso assai difficile l'interpretazione di quanto si può osservare in corso di ricerche sperimentali. L'aspetto diverso che possono assumere zone diverse nello stesso preparato, l'alternanza funzionale propria di tante ghiandole ecc., non fanno che accrescere le difficoltà di chi deve giudicare dalle apparenze morfologiche dello stato funzionale della ghiandola.

Da qui i risultati contradditori, l'incertezza degli stessi, l'impossibilità di fissare in maniera precisa con l'esame istologico il grado di attività funzionale della tiroide.

Si è ritenuto in passato che la grandezza dei follicoli potesse indicare lo stato di attività funzionale della tiroide; i follicoli piccoli sarebbero state le forme molto attive, al contrario dei follicoli grandi che avrebbero invece dovuto rappresentare forme di accumulo della sostanza colloide e quindi poco funzionanti. Per Courrier l'attività funzionale di una ghiandola tiroide deve essere giudicata inversamente proporzionale al suo tenore in colloide. Anche Rondoni è propenso a ritenere che il tipo morfologico della tiroide a piccoli alveoli compatti corrisponda ad una maggiore attività funzionale dell'organo.

L'indagine sperimentale ha dimostrato che è necessario tener conto anche delle modificazioni che avvengono nelle singole cellule epiteliali e nella colloide.

Per Pende l'aspetto della tiroide iperfunzionante sarebbe fornito nel modo più tipico ed univoco dalla ghiandola in iperplasia compensatrice; allora si osserva neoformazione di vescicole, che sono molto piccole, aumento in altezza dell'epitelio, colloide scarsa e fluida, proliferazione epiteliale ecc. Secondo Pepere nell'ipertrofia compensatrice della tiroide si riconosce una più o meno attiva proliferazione di cumuli solidi di epiteli interfollicolari con cordoni, tubuli, nuovi follicoli di cellule cilindriche alte, colloide più scarsa, fluida, meno tingibile. Asportando un lobo tiroideo o più, in cani, Fazzari ha osservato, nelle porzioni rimaste in sito, impicciolimento dei follicoli, di-

minuzione della colloide, aumento in altezza delle cellule dei follicoli, le quali presentano un nucleo più intensamente colorato e cromatina più addensata ed un citoplasma più abbondante, ipertrofia delle cellule interstiziali.

Lucien, Parisot e Richard ritengono che una cellula bassa, a protoplasma omogeneo, a nucleo piccolo e appiattito, debba essere considerata come un elemento a riposo funzionale; inversamente, abbondanti granulazioni intracitoplasmatiche fucsinofile e basofile, un nucleo voluminoso e ricco di cromatina, indicheranno che la cellula è in pieno periodo di attività.

Le ricerche sperimentali, anche ulteriori, hanno in gran parte confermato queste vedute. L'indagine sperimentale condotta mediante l'uso dell'ormone ipofisario tireotropo o tireostimulina, ha raggiunto nuovi elementi al concetto di iperfunzione tiroidea (Aron, Okkels, Krogh e Okkels, Schockaert, Bastenie). In seguito a questi studi si possono considerare come esponenti di una ipersecrezione tiroidea i seguenti fatti (Bastenie):

1) Fluidificazione e diminuzione della colloide,
2) Modificazione delle vescicole che divengono irregolari d'aspetto e ineguali di grandezza;
3) Apparizione di mitosi in grande quantità;
4) Trasformazione dell'epitelio cubico in epitelio cilindrico alto;
5) Ipertrofia dell'apparato di Golgi (Okkels).

Inoltre iperemia (Okkels, Krogh e Okkels, Schockaert) fino al punto di aversi delle emorragie (Schockaert).

Nelle enunciate concezioni è inclusa l'opinione che l'unità funzionale della ghiandola sia rappresentata dal follicolo isolato, ma già da tempo molti autori sostengono che quest'unità funzionale sarebbe invece da riferire ad un gruppo di follicoli.

In un lavoro recente di Thomas questo concetto è svolto ampiamente e, sulla base di una larga osservazione di tiroidi umane, viene descritto un ciclo funzionale complesso, che il più brevemente possibile cercherò di riassumere, rimandando per più particolari notizie al lavoro originale (o all'esposizione fattane dal Policard).

Un grande follicolo, a cellule cubiche (epitelio a secrezione lenta) è gonfio di sostanza colloide; ad un certo momento in un punto della parete follicolare compariscono alcune cellule cilindriche (epitelio escretore), mentre la colloide si vacuolizza. Dette cellule cilindriche riassorbono la colloide versandola all'esterno, nei capillari sanguigni. Subito dopo la porzione di parete follicolare in cui erano avvenuti i detti fenomeni, si extroflette, si strozza, dando luogo alla formazione di un piccolo follicolo; l'epitelio di questo follicolo intanto allarga la sua base, diviene fortemente turgido ed il nucleo diventa vescicoloso (epitelio a secrezione rapida); nello stesso tempo nel follicolo grande appaiono altri lembi di parete con epitelio escretore, lembi dai quali poi si staccheranno per gemmazione altrettanti follicoli piccoli con epitelio secretore, finchè il follicolo grande si riduce ad una fessura ed infine scompare, essendo tutto trasformato in microfollicoli.

Nei microfollicoli si andrà poi accumulando della colloide; essi aumenteranno di volume, si fonderanno a due a due fino a riformare un grande follicolo con l'epitelio a secrezione lenta.

Secondo la concezione di Thomas la colloide viene secreta soltanto verso l'interno del follicolo e riassorbita soltanto nei follicoli grandi, dopo un più o meno lungo tempo di maturazione.

Che le cellule cilindriche abbiano il compito di riassorbire la sostanza colloide era già stato osservato da Severinghaus e le ricerche di Bastenie lo hanno confermato. Bastenie ha osservato inoltre che l'epitelio cilindrico permane anche quando la colloide è stata eliminata e ciò lo ha attribuito alla persistenza di una attività endocrina intensa senza fase intermediaria di formazione di colloide. La doppia attività polare della cellula tiroidea, ormai ammessa da tutti, è concepita diversamente dai vari autori: sarebbe alternativamente soltanto secretiva verso l'interno ed escretiva verso l'esterno per Thomas, secretiva verso i due sensi per Cowdry e altri, mentre per Bastenie e Severinghaus la funzione secretiva verso l'esterno sarebbe subordinata ad una richiesta forte di colloide quando le riserve sono esaurite.

Come risulta evidente da questi brevi ricordi di istofisiologia tiroidea esistono tuttora dei punti controversi che sono causa di permanenti incertezze nell'interpretazione degli aspetti morfologici che a volta a volta si presentano all'osservazione di preparati della tiroide.

Anche l'ubicazione dell'apparato di Golgi, che avrebbe dovuto indicare il senso della secrezione tiroidea (Cowdry) non potrebbe dare a questo riguardo alcun riferimento (Okkels); esso non differisce nelle cellule secretrici ed escretrici (Thomas).

Per quanto riguarda il significato degli ammassi interfollicolari le notizie non sono sicure.

Questi ammassi epiteliali interfollicolari, chiamati anche ammassi residuali, rappresenterebbero la porzione dei cordoni tiroidei non differenziati in follicoli; sono più abbondanti nel giovane che nell'adulto, non presentano segni di attività secretrice e possono in seguito formare altre vescicole (Lucien, Parisot e Richard). Di Paola ha osservato una spiccata riduzione dell'epitelio interfollicolare durante il passaggio dallo stadio infantile allo stadio adulto, con aumento dei follicoli; ciò sta a significare che una parte degli elementi del primo tipo si sono trasformati in quelli del secondo.

Per altri autori essi hanno invece un'altra genesi; si svilupperebbero per gemmazione (Erdheim) o per proliferazione (Bastenie) dell'epitelio follicolare.

Secondo Thomas, gli ammassi interfollicolari sono gli equivalenti dei piccoli follicoli e possono presentare attitudine a secernere colloide. Le osservazioni che io ho potuto fare nelle tiroidi delle cavie controllo, quindi al di fuori di interferenze sperimentali, dimostrano che in realtà gli ammassi interfollicolari sono destinati normalmente a dare degli altri follicoli e che le cellule interstiziali possono dare segni di attività.

Infatti, come è stato anche anche osservato da altri autori, spesso in mezzo a questi ammassi si vedono delle piccole raccolte di colloide, intorno a cui tendono a disporsi le cellule per dar luogo poi a nuovi follicoli; le cellule che restano nell'interno del nuovo follicolo degenerano e poi scompaiono. È probabile che in casi patologici, o per influenze sperimentali come quelle eseguite mediante l'estratto preipofisario, si ottenga una iperplasia degli ammassi interfollicolari in seguito a proliferazioni delle cellule follicolari, ma non vi sono elementi, e le mie osservazioni lo confermano, per ritenere che ciò sia la regola in condizioni fisiologiche.

In tiroidi di animali che hanno subito un lungo trattamento stimolante (40 g.) con estratto preipofisario, Bastenie ha osservato lo sviluppo di ammassi interstiziali molto compatti con grandi vescicole perfettamente rotonde e piene di colloide; in questo caso gli ammassi interstiziali si sono certamente formati

per proliferazione delle cellule dei follicoli e l'aspetto compatto della ghiandola rappresenta una condizione di esaurimento della tiroide la cui attività ormonale è diventata estremamente debole se non nulla.

Schockaert dopo un trattamento di 3 settimane ha osservato che si formano delle vescicole molto grandi (fino a 500 μ) piene di colloide pallida e granulosa; in queste tiroidi l'iperplasia era molto diminuita.

Risultati discordi, come si vede, che possono essere riferiti al fatto che i due ricercatori hanno lavorato su animali diversi e con dosi diverse di tireostimulina.

In ogni modo i risultati di Schockaert trovano una conferma in patologia umana nell'evoluzione colloide di molti gozzi inizialmente parenchimatosi come riferisce lo stesso Bastenie.

***

Nonostante le permanenti incertezze e le diversità di opinioni le ricerche condotte in questi ultimi anni hanno portato un notevole contributo alla precisazione degli aspetti morfologici che assume la ghiandola tiroide in rapporto alle modificazioni del suo stato funzionale.

In base alle conoscenze acquisite si può perciò dare un'interpretazione che può essere considerata molto vicina alla realtà di quanto io ho osservato nel corso delle mie esperienze.

Nei miei preparati io non ho mai potuto osservare cellule cilindriche; l'attitudine delle tiroidi di cavie di peso superiore a 150 g. è quello della secrezione lenta, di cui si ha il quadro completo nelle tiroidi di cavie che hanno raggiunto i 220 g.

Dopo quanto hanno concordemente affermato Severinghaus, Thomas, Bastenie si dovrebbe concludere che nelle tiroidi di cavie di peso al disotto dei 220 g. non si abbia una immissione in circolo di colloide, per lo meno di un'immissione rapida, perchè la possibilità di un lento passaggio della colloide mediante altre vie (interstizi intercellulari, canalicoli intercellulari), come era sostenuto da autori precedenti, non può ancora recisamente essere negata; la scarsa vacuolizzazione della colloide però è favorevole all'ipotesi che fino a quest'età l'escrezione di colloide, se vi è, deve essere assai minima. Anche nell'uomo, in tiroidi di fanciulli da 1 a 10 anni Thomas ha osservato che i segmenti escretori sono molto ridotti e molto rari e che la tiroide è caratterizzata soprattutto per l'attitudine secretrice lenta dei follicoli: inoltre la possibilità di una secrezione, per quanto minima, di ormone direttamente nel circolo non può ancora essere esclusa.

Con il trattamento di estratto lipidico non compariscono cellule cilindriche, la colloide non è maggiormente fluidificata e vacuolizzata di quanto non sia nei controlli. Inoltre non si osservano differenze nel comportamento delle cavie, nelle curve di crescita ponderali, nell'aspetto del pelo ecc. Tutti questi fatti sono sufficienti per poter affermare che l'estratto etereo insolubile in acetone di ghiandola tiroide non stimola la funzione escretrice delle cellule tiroidee, per cui si può ritenere che l'immissione in circolo di ormone tiroideo non venga aumentata.

Tuttavia vi sono gli elementi per ritenere che uno stimolo secretivo notevole sia stato esercitato; infatti tutte le tiroidi delle cavie trattate con estratto lipidico hanno mostrato una maggior quantità di follicoli con epitelio

cubico su quelli con epitelio piatto, ancora non funzionante (tipo endotelioide di Thomas); il detto epitelio cubico è apparso più alto, più acidofilo con nucleo più globoso che non nelle corrispondenti cavie controllo. E ciò si è verificato in maggior misura nelle cavie da 150/180 g., poi in quelle da 130/140 g., mentre è stato meno evidente nelle cavie da 200/220 g. dove le differenze notate con le cavie di controllo si sono potute attribuire a quanto precedentemente, nello stadio da 130/180 g., era avvenuto.

Diverse proprietà ha l'estratto tiroideo totale: le cavie trattate con questo estratto presentano una tiroide con vescicole gonfie, a epitelio piatto, scarsamente funzionante (Courrier) e ciò è stato spiegato da Courrier, ammettendo che la presenza in circolo dell'estratto iniettato abbia provocato la polarizzazione della cellula verso l'interno del follicolo, non avendo l'organismo bisogno dei suoi prodotti.

Più difficile è l'interpretazione di quanto è stato costantemente osservato in tutte le tiroidi delle cavie esperimento sulla più spiccata tendenza degli ammassi interfollicolari a dare in numero maggiore, e più rapidamente, dei microfollicoli, col risultato che nelle tiroidi degli esperimenti i microfollicoli sono sempre apparsi più numerosi che nelle tiroidi dei controlli.

Ammettendo con Thomas, che gli ammassi interfollicolari siano gli equivalenti dei piccoli follicoli, si può supporre che la loro formazione in grado più elevato sia l'indice di una più elevata azione secretrice, per cui i normali depositi del secreto e cioè le vescicole, si formano in maggior numero e più rapidamente. Come già è stato precedentemente detto, in tiroidi in iperplasia compensatrice vi sarebbe neoformazione di follicoli molto piccoli. In questo caso tutti i fatti osservati sarebbero da attribuire ad un'azione stimolante secretiva del lipide usato nelle esperienze.

Ma vi sono altri fatti da tener presente: intanto la formazione di follicoli da parte delle cellule interstiziali, è stata osservata, sia pure in minor grado, anche nelle cavie controllo; inoltre nelle cavie da 200/220 g. non si sono più notate differenze notevoli tra i caratteri dell'epitelio delle tiroidi degli animali esperimento e quelli delle tiroidi dei controlli, mentre vi erano sempre in maggior numero i microfollicoli, a testimoniare della precedente attività.

Se si ammette che le cellule interstiziali siano l'espressione di un residuo indifferenziato dei cordoni tiroidei, che nella prima età si trasformano in piccole vescicole, noi possiamo pensare che lo stimolo esercitato dall'estratto, più che essere specificatamente ipersecretivo, possa essere stato iperformativo: 1) più rapida formazione di vescicole dagli ammassi interfollicolari; 2) più rapida evoluzione dell'epitelio follicolare dal tipo non funzionante a quello funzionante; in complesso quindi una più rapida maturazione della ghiandola tiroide.

E per questo, molto probabilmente, che le tiroidi più sensibili alla stimolazione sono state quelle delle cavie il cui peso si aggirava intorno ai 150 g. epoca cioè in cui la tiroide entra in piena attività.

Concludendo si può pensare che il trattamento con l'estratto lipidico da me adoperato (estratto etereo insolubile in acetone di tiroide) abbia provocato nelle tiroidi di cavia una maturazione più precoce di quanto non avvenga in condizioni normali.

A questo bisogna aggiungere l'azione del lipide sul sistema reticolo istiocitario che si è manifestata attraverso ad una parziale collagenizzazione del reticolo stesso, senza fenomeni d'iperplasia cellulare.

RIASSUNTO

Allo scopo di portare un contributo alla conoscenza dell'azione dei lipidi tiroidei, l'A. ha trattato alcune giovani cavie con la frazione insolubile in acetone di un estratto etereo di ghiandola tiroide di bue.

L'A. ha osservato che le tiroidi delle cavie trattate presentavano una maggior quantità di follicoli con epitelio cubito funzionante ed un maggior numero di microfollicoli, che non le tiroidi delle cavie controllo della stessa età e dello stesso peso, e ciò specialmente nelle cavie di g. 150-180 di peso.

Interpretate alla luce delle moderne concezioni di istofisiologia tiroidea, le osservazioni fatte sembrano autorizzare l'A. a pensare che l'estratto lipidico adoperato abbia provocato una maturazione più rapida e più precoce delle tiroidi delle cavie trattate, e cioè un passaggio più precoce dalla tiroide che offre ancora i segni di un'attività pressochè nulla, alla tiroide funzionante.

Oltre a ciò l'estratto etereo, frazione insolubile in acetone, di ghiandola tiroide, ha esercitato un'azione sul S. R. I., che si è manifestata attraverso ad una parziale collagenizzazione del reticolo stesso, senza fenomeni d'iperplasia cellulare.

BIBLIOGRAFIA.

Aron M. - C. R. Soc. Biol., Vol. CIX, 1932, pag. 218.
Bastenie P. - J. de Chir. et Ann. Soc. Belge de Chir., n. 1, pag. 12, 1935.
Id. Rev. Franç. d'Endocrin., A. 14, 1936, pag. 119.
Benazzi M. - Boll. Soc. Ital. Biol. Sperim., vol. VIII, 1933, pag. 1212.
Courrier R. - C. R. Soc. Biol., Vol. LXXXVI, 1922, pag. 869.
Id. C. R. Soc. Biol., Vol. XCI, 1924, pag. 1274.
Cowdry E. V. - Am. J. of Anat., Vol. XXX, 1922, pag. 25.
Del Castillo E. B. - C. R. Soc. Biol., Vol. CXI, 1932, pag. 461.
Del Castillo E. B. e Magdalena A. - C. R. Soc. Biol., Vol. CVIII, 1031, pag. 917.
Di Paola N. - Gazzetta Intern. di Med. e Chir., A. XLIX, n. 22-23-24, 1940, pag. 3.
Erdheim. Cit. da Bastenie, Pende e a.
Fazzari I. - Mon. Zoologico Ital., A. LXIII, 1933, pag. 350.
Iscovesco H. - Comptes Rendus Soc. Biol., Vol. LXV, pag. 84, 103, 218; 1908.
Id. Ibidem, Vol. LXIX, pag. 361, 1910.
Id. Ibidem, Vol. LXXIII, pag. 818, 1912.
Id. Académie d. Sc., 20 nov. 1912.
Id. Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hopitaux, Paris, 20 déc., 1912.
Id. C R. Soc. Biol., Vol. LXXV, pag 361, 1913.
Krogh M. e Okkels H. - C R. Soc. Biol., Vol. CXII, 1933, pag. 1694.
Lucien M., Parisot J., Richard G. - Traité d'Endocrinologie, I: La thyroïde, Parigi, 1925.
Okkels H. - C. R. Soc. Biol., Vol. CVI, 1931, 305.
Id. Ibidem, Vol. CXII, 1933, pag. 1691.
Pende N. - Endocrinologia. Vallardi, Milano, 1920; Parte I, pag. 479 e segg.
Pepere A. In Foà. - Anat. patolog., U.T.E.T., 1922, fasc. III, pag. 37.
Pirolli M. - Boll. Soc. It. Biol. Sper., Vol. XV, 1940, pag. 985.
Policard A. - Journ. de Méd. de Lyon, n. 362, 1935, pag. 73.
Rondoni P. - Arch. Ist. Bioch. Ital., Vol. II, 1930, pag. 243.
Schockaert J. A. - Am. J. of Anat., Vol. XLIX, 1932, pag. 379.
Severinghaus. Cit. da Bastenie.
Silvestroni E. - Arch. Ist. Bioch. Ital., Vol. XI, 1939, pag. 71.
Thomas F. - Archives de Biologie, Vol. XL, 1934, pag. 189.
Torrioli M. - Policlinico (Sez. Med.), Vol. 46, 1939, pag. 337.
Torrioli M. e Alleva E. - Policlinico (Sez. Med.), Vol. 48, 1941, pag. 41.
Torrioli M. e Pusic. - Pathologica, 28, 1936, pag. 107.

Roma, 1941 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier. C. Frugoni, dir. — A. Pozzi, resp.

Volume XLVIII | Roma, 1° Novembre 1941 - XX | Num. 11

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE E TERAPIA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: Prof. C. FRUGONI

Influenza del propionato di testosterone e della colesterina sull'ematosi.

(Ricerche sperimentali nel ratto albino e sull'uomo).

Dott. E. SILVESTRONI e I. BIANCO

I. — INTRODUZIONE

Nel corso di ricerche in ratti femmine castrati sull'influenza di alcuni ormoni sessuali e della colesterina sui fenomeni produttivi nell'utero e nella mammella ci fu dato osservare che gli animali sottoposti a trattamento con propionato di testosterone o con colesterina presentavano un colorito roseo più acceso della cute in confronto agli animali trattati con follicolina o con progesterone. Abbiamo supposto in un primo momento potersi trattare di una semplice dilatazione dei capillari cutanei. Ma avendo eseguito delle conte di globuli rossi ci siamo accorti che questi animali presentavano un numero di emazie assai più alto di quello trovato nei ratti trattati con follicolina o con progesterone.

Dallo spoglio della letteratura abbiamo trovato che già molti anni addietro era stata notata un'influenza della colesterina sulla crasi sanguigna e che si era anche tentato d'introdurre questa sostanza in terapia. Serono (1915) anzi ne rivendica la priorità su Thomas e Lebert (1912) affermando di avere consigliato fin dal 1897 di unire la colesterina alla lecitina. Ma i primi tentativi pratici furono quelli di Morgenroth e Reicher (1907) e di Pribram (1908). I primi due autori dopo aver dimostrato che è possibile produrre una grave anemia con iniezione di cobralecitide e che l'azione emolitica di questa sostanza può essere inibita e, se è già iniziata, può essere fatta regredire colla somministrazione di colesterina, pensarono di usare quest'ultima sostanza

nella cura delle anemie nell'uomo. Presero colesterina pura marca *Riedel* (Berlino), la sciolsero in olio di oliva al 3 % a caldo, aggiunsero o no della menta allo scopo di renderne più gradito il sapore e somministrarono 100 gr. *pro die* di tale soluzione per più giorni a quattro soggetti, di cui tre affetti da anemia perniciosa e uno da anemia grave con nefrite. In tre casi ottennero aumento notevole dei globuli rossi e dell'emoglobina e nel quarto caso ebbero esito negativo. Pribram (1908) somministrò per un mese in quattro casi di anemia perniciosa un grammo di colesterina al giorno emulsionata nel latte, ma con esito negativo. Risultati dubbi furono ottenuti da Klemperer (1908) in otto casi con quadro ematologico di anemia perniciosa nei quali diede alimentazione ricca di colesterina (fino a gr. 2,1 *pro die*). Iscovesco (1908) ebbe esito negativo con terapia colesterinica in un caso di porpora reumatica recidivante ed ottenne buoni risultati in quattro casi di clorosi ribelli ai ferrugginosi, in otto casi di tubercolosi polmonare e in alcuni casi di linfatismo con adenopatia in bambini. Simon (1909) in un caso di anemia perniciosa e Novoa (1910) in sei casi di anemia, in tre casi di tubercolosi e in dieci casi di nevrastenia ottennero pure buoni risultati colla somministrazione di colesterina. Esito egualmente buono ebbe Parisot (1912) col trattamento colesterinico (30 gr. di colesterina in tre mesi) in un caso di ittero emolitico. Cantieri (1914) su sette casi, di cui tre di anemia perniciosa, uno di anemia aplastica, uno di anemia tubercolare, uno di anemia splenica dei bambini ed uno di anemia grave dell'infanzia, trattati con oleato di colesterina (*Coleolo* Serono) per 10-30 e più giorni ottenne in quattro casi aumento dei globuli rossi e dell'emoglobina e in tre casi (2 di anemia perniciosa e 1 di anemia aplastica) ebbe esito negativo. Buoni risultati sono stati ottenuti con l'oleato di colesterina anche da Rabajoli, Mazzoneschi, Marziani (citati da Serono, 1915) e più recentemente da Di Poggio (1928), in vari casi di anemia. Però leggendo il lavoro di quest'ultimo Autore non in tutti i casi si resta convinti della reale efficacia della terapia colesterinica, inquantochè in più di un caso si nota che i globuli rossi continuano a diminuire anche dopo 15-30 giorni di trattamento. Il che non si vede di certo quando si somministra un preparato veramente attivo. Dell'eccesso opposto peccano i risultati ottenuti da Thomas e Lebert (1912) nei conigli. Questi Autori hanno ottenuto in un coniglio un aumento di 608.000 globuli rossi dopo due giorni e in un altro coniglio un aumento di 876.000 globuli rossi dopo cinque giorni dalla somministrazione di 5 cc. di oleato di colesterina e in un terzo coniglio un aumento di 688.000 globuli rossi dopo quattro giorni dalla somministrazione di 10 cc. dello stesso oleato di colesterina. Tali aumenti del numero dei globuli rossi in così poco tempo ci sembrano perdavvero eccessivi, eppoi le esperienze furono fatte su tre conigli soltanto.

Se vogliamo dunque, si parla già da moltissimi anni di un'influenza stimolante della colesterina sulla crasi sanguigna e molti risultati sono stati anche portati in suo favore, però ricerche sistematiche su larga scala non ne sono state mai fatte. Ora, che tali indagini abbiano un grande valore ai fini pratici in un periodo, qual'è l'attuale, in cui la colesterina non viene quasi più usata in terapia, non lo pensiamo, le riteniamo però egualmente importanti perchè ad esse si riallacciano e con esse possono procedere le ricerche su di un ormone testicolare, il *propionato di testosterone*, sostanza questa di derivazione colesterinica (ciò almeno chimicamente) ed oggi largamente usata in terapia, benchè con scopi finora diversi da quelli tendenti ad influenzare la crasi sanguigna.

Sui rapporti esistenti fra quest'ormone o meglio fra gonadi in generale

ed ematosi non si hanno in verità idee molto chiare a causa di esperienze poco approfondite e di risultati troppo spesso discordanti fra loro. Ne riportiamo qui i dati bibliografici che abbiamo potuto raccogliere.

Vecchie indagini di Breuer e Sciller (1903) su cagne di 6-8 mesi e di Sustschowa (1910) su buoi, maiali e pecore, avevano messo in evidenza che la castrazione determina una diminuzione del numero delle emazie e della quantità di emoglobina, la quale diminuzione però è, secondo Breuer e Sciller, transitoria e scompare nel corso di 2-6 settimane. Antonelli (1914) constatò egualmente, dopo castrazione di giovani cagne, una diminuzione del numero dei globuli rossi e della quantità dell'emoglobina con ritorno ai valori normali dopo circa due mesi dalla castrazione. Questi risultati fecero pensare alla possibilità di modificare il numero dei globuli rossi mediante il trapianto di gonadi eterosessuali in animali castrati. Si ebbero così le esperienze di Ocaranza (1929) sulle cavie, di Blacher (1926) sui polli, di Truffi (1927), di Molteni (1929) e di Ferrari (1930) sui conigli. Ocaranza trovò che la castrazione determina una diminuzione costante del numero degli eritrociti e che l'innesto di testicoli praticato nei maschi castrati o no e nelle femmine gravide dà risultati così variabili da non poterne trarre alcuna conclusione. Blacher vide, dopo castrazione, che gli eritrociti e la quantità di emoglobina diminuiscono notevolmente nel gallo mentre nella gallina aumentano un poco ed osservò che il trapianto di gonadi eterosessuali in animali castrati fa variare il numero delle emazie e la quantità dell'emoglobina in modo da corrispondere al sesso del datore. Truffi trovò che dopo castrazione tanto nei maschi che nelle femmine non si verificano variazioni degne di nota sia nel numero degli eritrociti sia nella quantità di emoglobina e vide che dopo il trapianto delle gonadi eterosessuali (in animali castrati) nelle femmine si produce un notevole aumento del numero degli eritrociti ed uno più lieve della quantità di emoglobina e, nei maschi, mentre diminuisce la quantità di emoglobina non varia il numero degli eritrociti. Molteni osservò che la castrazione provoca nel maschio una netta diminuzione del numero degli eritrociti e della quantità di emoglobina mentre non dà luogo nella femmina a variazioni degne di nota e constatò che il trapianto di gonadi eterosessuali in animali castrati provoca nel maschio una non costante diminuzione del numero degli eritrociti, mentre determina in tutti i casi una leggera diminuzione dell'emoglobina e produce nelle femmine un notevole aumento del numero degli eritrociti e della quantità dell'emoglobina. Tali variazioni scompaiono dopo 2-3 settimane dal trapianto e ricompaiono in seguito ad un secondo innesto. Molteni in base ai risultati ottenuti suppose che la castrazione, almeno nel maschio, tenda a far scomparire le differenze esistenti fra i due sessi nella costituzione morfologica del sangue e che il trapianto delle gonadi eterosessuali, dopo la castrazione, sia capace nei due sessi di far acquistare al sangue la costituzione morfologica dell'altro sesso. Ferrari ha confermato l'influenza che gli ormoni sessuali esercitano sul sangue avendo egli constatato che il numero degli eritrociti e la quantità di emoglobina, dopo la castrazione, diminuiscono nel maschio e aumentano lievemente e non costantemente nella femmina e che dopo il successivo trapianto delle gonadi eterosessuali, diminuiscono lievemente e non costantemente nel maschio e aumentano notevolmente nella femmina. Va detto però che la maggior parte di queste esperienze venne condotta su un numero veramente esiguo di animali. Truffi, per esempio, ha sperimentato su 4 conigli (2 maschi e 2 femmine), Molteni su 6 conigli (3 maschi e 3 femmine), Ferrari su 8 conigli, Antonelli su 8 cagne ecc. Il che francamente non ci può fare accettare che con una certa riserva i risultati ottenuti.

Non va poi dimenticato il fattore età. Dalle ricerche di Ferrara (cit. da Del Zoppo, 1937) risulta infatti che la risposta dell'organismo alla castrazione è diversa a seconda dell'età dell'animale. Egli ha visto in cagne e gatte castrate lieve anemia e diminuzione del valore globulare, per la durata di oltre due mesi negli animali più giovani e nessuna modificazione o addirittura un aumento degli eritrociti e dell'emoglobina negli animali a completo sviluppo sessuale. Così pure sembra avere una grande importanza il fattore stagionale e ciò specialmente nelle esperienze fatte senza animali di controllo come quelle degli Autori qui sopra ricordati. Secondo Starkenstein (citato da Hirschfeld e Hittmair) e Vedder (1930) infatti si avrebbero, nei conigli, variazioni stagionali nel numero dei globuli rossi con dislivelli di oltre un milione e forte diminuzione del contenuto di emoglobina nei mesi di maggio e giugno. Il che forse potrebbe succedere anche nelle altre specie animali in quanto che da Del Castillo e Pinto (1904) sono state descritte, per esempio nei ratti, delle variazioni stagionali dei pesi dei testicoli e delle vescichette seminali. Ora, di tutto questo non pare sia stato tenuto alcun conto dagli Autori sopraricordati. Nè si possono accettare le esperienze di Rondino (1900) e di Del Zoppo (1937), avendo questi Autori o eseguito gli esami troppo precocemente (Rondino) o registrato dei risultati addirittura sorprendenti (Del Zoppo). Infatti Rondino somministrava estratti glicerinati di ovaie di vacca a coniglie gravide e non gravide ed eseguiva esami di sangue a distanza di 2 o di 24 ore dalla somministrazione degli estratti, trovando un aumento spesso considerevole dei globuli rossi e tasso emoglobinico invariato. E Del Zoppo iniettava, in conigli giovani (6 animali in tutto) maschi e femmine, estratto testicolare di toro e trovava in due animali dopo 2 giorni dall'iniezione un aumento di globuli rossi di 1.200.000 e di 1.700.000; in un terzo animale aveva dopo un giorno dall'iniezione, un aumento di 1.900.000: e negli altri tre animali otteneva un aumento di minore entità. Più aderenti alla realtà (benchè siano state anche queste eseguite senza animali di controllo) ci sembrano invece le esperienze di Passalacqua (1936), perchè egli ha almeno seguito gli animali per 1-2 mesi dall'inizio del trattamento. Questo Autore ha iniettato in cavie giovani dosi progressive di estratti di corpo luteo oppure di follicolina ed ha trovato, subito dopo l'inizio del trattamento, diminuzione dei globuli rossi e dell'emoglobina. In seguito sia i globuli rossi che l'emoglobina sono tornati ad aumentare, ma mentre l'emoglobina poteva raggiungere o anche di poco superare i valori primitivi, i globuli rossi viceversa non hanno mai raggiunto i valori normali.

Tutto sommato dunque non possiamo davvero dire che esistano indagini soddisfacenti sui rapporti fra ormoni sessuali maschili ed ematosi e per tale ragione abbiamo intrapreso le presenti ricerche.

II. — RICERCHE PERSONALI

Abbiamo studiato le variazioni numeriche dei globuli rossi e della quantità di emoglobina nel sangue periferico di ratti albini castrati e normali e sull'uomo in seguito a trattamento con colesterina e con propionato di testosterone. Abbiamo adoperato la colesterina Grüblers ed il *Perandren* Ciba. Il sangue è stato prelevato tagliando la punta della coda nei ratti e pungendo il polpastrello del dito nell'uomo. I globuli rossi sono stati contati coll'apparecchio di Thoma-Zeiss e l'emoglobina dosata coll'emoglobinometro di Sahli.

1) *Ratto albino*. Gli animali utilizzati sono stati circa 250 ratti albini adulti maschi e femmine del peso oscillante dai 110 ai 330 gr. Di questi ani-

mali 48 femmine servirono per le esperienze di orientamento. Furono cioè castrati e trattati o con follicolina (8 animali) o con follicolina e progesterone (8 animali) o con follicolina e colesterina (10 animali) o con colesterina (4 animali) o con propionato di testosterone (8 animali) o con propionato di testosterone e colesterina (10 animali). La follicolina venne somministrata per via ipodermica nella dose di 0,1 mg. per animale *pro die* nel gruppo di animali trattati con follicolina e progesterone e nella dose di 20 U. I. (Unità Internazionali) per animale *pro die* negli altri casi. La colesterina fu data per via orale, sciolta in olio di sesamo, nella dose di 20 ctg. in 0,5 cc. d'olio per animale *pro die*, il progesterone ed il propionato di testosterone vennero somministrati per via ipodermica nella dose di 1 mg. per animale *pro die*. Il trattamento fu iniziato 27 giorni dopo la castrazione. In questo gruppo di esperienze interessava vedere soltanto se esistessero fra i vari animali differenze nel numero dei globuli rossi e nella quantità di emoglobina rapportabili al trattamento. Si contarono perciò i globuli rossi e si dosò l'emoglobina soltanto dopo due mesi circa dall'inizio del trattamento e si constatò, facendo il confronto dei valori ottenuti nei vari gruppi di esperienze (vedi fig. 2) che gli animali trattati con colesterina o con propionato di testosterone presentavano un numero di globuli rossi e una quantità di emoglobina di molto superiori ai valori offerti dagli animali trattati con follicolina o con progesterone. Ma volendo avere dei dati più sicuri iniziammo delle altre ricerche su un numero molto maggiore di animali sia castrati che normali. Abbiamo preso cioè circa altri 200 ratti albini adulti, maschi e femmine, di cui abbiamo contati prima dell'inizio di qualsiasi trattamento i globuli rossi e dosata l'emoglobina.

Di questi animali:

50 (in parte maschi ed in parte femmine) li abbiamo lasciati come controlli;

40 (30 femmine e 10 maschi) li abbiamo sottoposti a trattamento quotidiano con colesterina, dando ad ogni animale *pro die* per via orale ctg. 20 di colesterina sciolta in 0,5 cc. d'olio di sesamo;

ed i rimanenti li abbiamo castrati (ovariectomia nelle femmine ed asportazione dei testicoli nei maschi) e dopo alcuni giorni abbiamo somministrato a 30 animali (15 maschi e 15 femmine) colesterina nella maniera detta sopra: 30 (15 maschi e 15 femmine) li abbiamo sottoposti ad iniezioni quotidiane di 1 mg. di propionato di testosterone *pro die* per animale ed i rimanenti li abbiamo tenuti come controlli. Il trattamento durò negli animali normali tre mesi ed in quelli castrati 4 mesi. Durante le esperienze alcuni animali morirono sia fra i controlli che fra quelli trattati. Gli animali normali trattati con colesterina furono scelti in maniera tale che alcuni avessero un numero di globuli rossi corrispondente pressappoco ai valori medi normali ed altri ai valori massimi (vedi fig. 1 in cui viene tracciata la curva di frequenza dei valori dei globuli rossi di 100 animali del ceppo di ratti da noi utilizzato) e ciò perchè volevamo vedere se era possibile elevare ulteriormente il numero dei globuli rossi anche negli animali che presentavano all'inizio del trattamento i valori massimi riscontrabili già normalmente. I globuli rossi e l'emoglobina vennero esaminati dopo 1-2-3 mesi dall'inizio del trattamento negli animali normali e dopo 2-3-4 mesi dall'inizio del trattamento e dopo 1-2 mesi dalla fine del trattamento nei ratti castrati. Gli animali furono pesati a digiuno, prima dell'inizio delle esperienze e negli intervalli qui sopra detti in cui vennero contati i globuli rossi e dosata l'emoglobina. Dei controlli ven-

gono soltanto riportati i risultati di 10 animali normali e di 10 ratti castrati, poichè parte degli altri animali morirono ed un'altra parte venne utilizzata per lo studio dei reticolociti. In quest'ultima ricerca abbiamo però ottenuto dei risultati talmente variabili e discordanti che ci asteniamo dal riferirli. Evidentemente il prelevamento del sangue col taglio di un pezzettino di coda e perciò lo stillicidio continuato per moltissimi giorni o altra causa ebbe qui un ruolo di non trascurabile importanza. Facemmo anche un tentativo di studiare coll'ematocrito il rapporto plasma-globuli, ma non abbiamo avuto risultati migliori. Ci siamo così limitati a studiare le sole variazioni dei globuli rossi e della quantità di emoglobina.

2) *Uomo*. Sull'uomo non abbiamo avuto la possibilità di sperimentare su larga scala per la difficoltà di avere soggetti adatti e materiale ormonale sufficientemente abbondante da iniettare. Perciò abbiamo soltanto studiato 7 casi di cui: uno affetto da anemia secondaria ad ematuria da papilloma vescicale; uno da neoplasia epatica secondaria ad epitelioma dello stomaco in soggetto operato di resezione gastrica: uno da anemia grave secondaria a perdite emorragiche per ulcera duodenale in soggetto gastroenterostomizzato; uno da peritonite tubercolare; uno da probabile linfogranuloma; uno da distrofia muscolare progressiva; ed uno da anemia ipocromica con achilia. Di questi sette casi in tre vi era un fortissimo grado di anemia, in altri due uno stato di anemia un po' più lieve e negli ultimi due una crasi sanguigna pressapoco normale. Tutti questi soggetti vennero sottoposti a trattamento con propionato di testosterone nelle dosi e tempi che verranno dettagliatamente esposti nell'illustrazione dei singoli casi. In ciascun soggetto furono contati i globuli rossi, dosata l'emoglobina e studiato il comportamento dei reticolociti e del peso corporeo sia prima che durante il trattamento.

III. — RISULTATI SPERIMENTALI

Esponiamo prima i risultati ottenuti nel ratto albino, poi quelli ottenuti sull'uomo.

1) Ratto albino.

Premettiamo ai risultati sperimentali una curva di frequenza (fig. 1) da noi costruita con i valori dei globuli rossi ottenuti su 100 ratti albini, maschi e femmine adulti, dalla quale risulta che il numero dei globuli rossi, nel ceppo di ratti da noi utilizzato, può oscillare già normalmente da 6 a 12 milioni, ma che i valori medi vanno di solito da 7 a 9 milioni. Questi dati saranno tenuti come termine di confronto per i valori ottenuti nelle seguenti esperienze:

a) *Esperienze di orientamento eseguite su 48 ratti femmina adulti ovariectomizzati e trattati con ormoni sessuali o con colesterina o con queste sostanze fra loro associate.* In queste esperienze abbiamo osservato che mentre gli animali sottoposti a trattamento con follicolina o con follicolina e progesterone presentavano un numero di globuli rossi oscillante da 6 a 8,5 milioni ed una quantità di emoglobina variabile da 63 a 84, gli animali viceversa che erano stati trattati con propionato di testosterone o con colesterina (anche se associata a follicolina) avevano valori da 8 a 11 milioni di globuli rossi, e da 78 a 104 di emoglobina. Nella fig. 2 sono riportati i valori ottenuti nei singoli animali e per ogni gruppo di esperienze. Dal confronto di questi dati con quelli esposti nella fig. 1 si vede chiaramente che mentre i ratti sottoposti a trattamento follicolinico o con follicolina e progesterone presentano un numero di globuli rossi uguale o inferiore ai

valori medi normali, gli animali trattati con propionato di testosterone o con colesterina da sola o associata a follicolina, hanno viceversa valori quasi sempre superiori a quelli medi normali.

b) *Esperienze su 76 ratti, metà maschi e metà femmine, castrati, di cui* 30 (15 *maschi e* 15 *femmine*) *trattati con colesterina,* 30 (15 *maschi e*

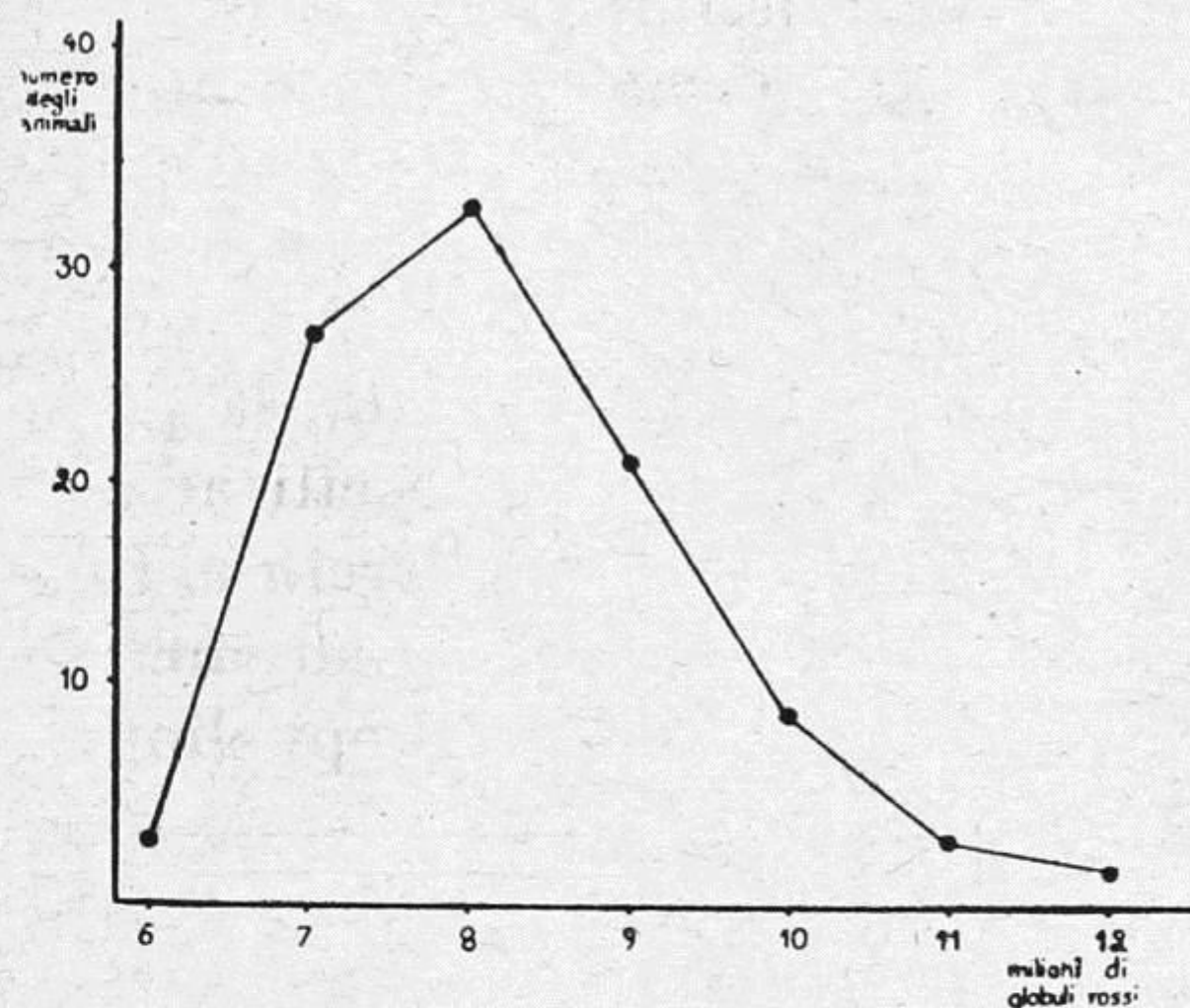



FIG. 1. — Curva di frequenza del numero dei globuli rossi in ratti albini normali.

15 *femmine*) *con propionato di testosterone e* 16 (8 *maschi e* 8 *femmine*) *tenuti come controlli.* In questo gruppo di ricerche sono stati utilizzati soltanto ratti che presentavano, prima dell'inizio delle esperienze, un numero di globuli rossi pressappoco uguale al valore medio normale. Una parte degli animali, come è stato già detto precedentemente morì lungo il corso delle esperienze e di conseguenza vengono qui riportati soltanto i risultati

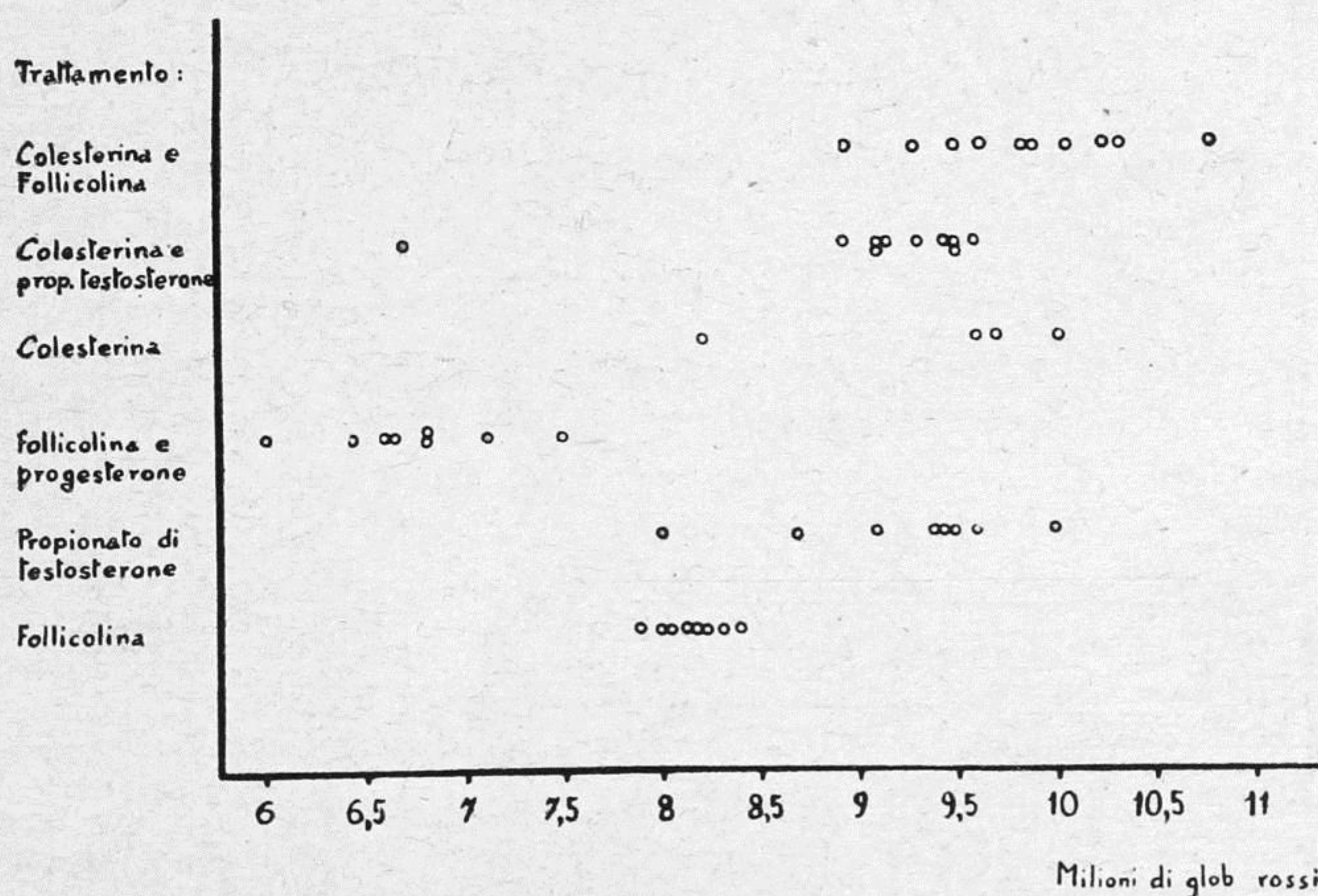



FIG. 2. — Quadro riassuntivo dei valori dei globuli rossi di ratti castrati e trattati con ormoni sessuali e colesterina da soli o fra loro combinati.

dei ratti sopravvissuti fino alla fine. Però è da dire che anche negli animali che morirono durante il trattamento si ebbero modificazioni non diverse da quelle che verranno ora registrate per i ratti sopravvissuti. Per semplicità vengono raccolti in grafici i risultati ottenuti. Nella fig. 3 sono riportati i dati riguardanti i singoli animali trattati con colesterina; nella fig. 4 quelli di ratti trattati con propionato di testosterone e nelle figg. 5-6-7, vengono riportati rispettivamente i valori medi degli animali trattati con colesterina,

con propionato di testosterone e dei controlli castrati. Dall'esame della fig. 3 si rileva anzitutto che su 16 animali sopravvissuti per tutta la durata delle esperienze, soltanto uno non ha risposto al trattamento, mentre tutti gli altri hanno presentato dopo 2 e 4 mesi un aumento dei globuli rossi, che in alcuni casi è stato modico, ma in altri è risultato veramente cospicuo

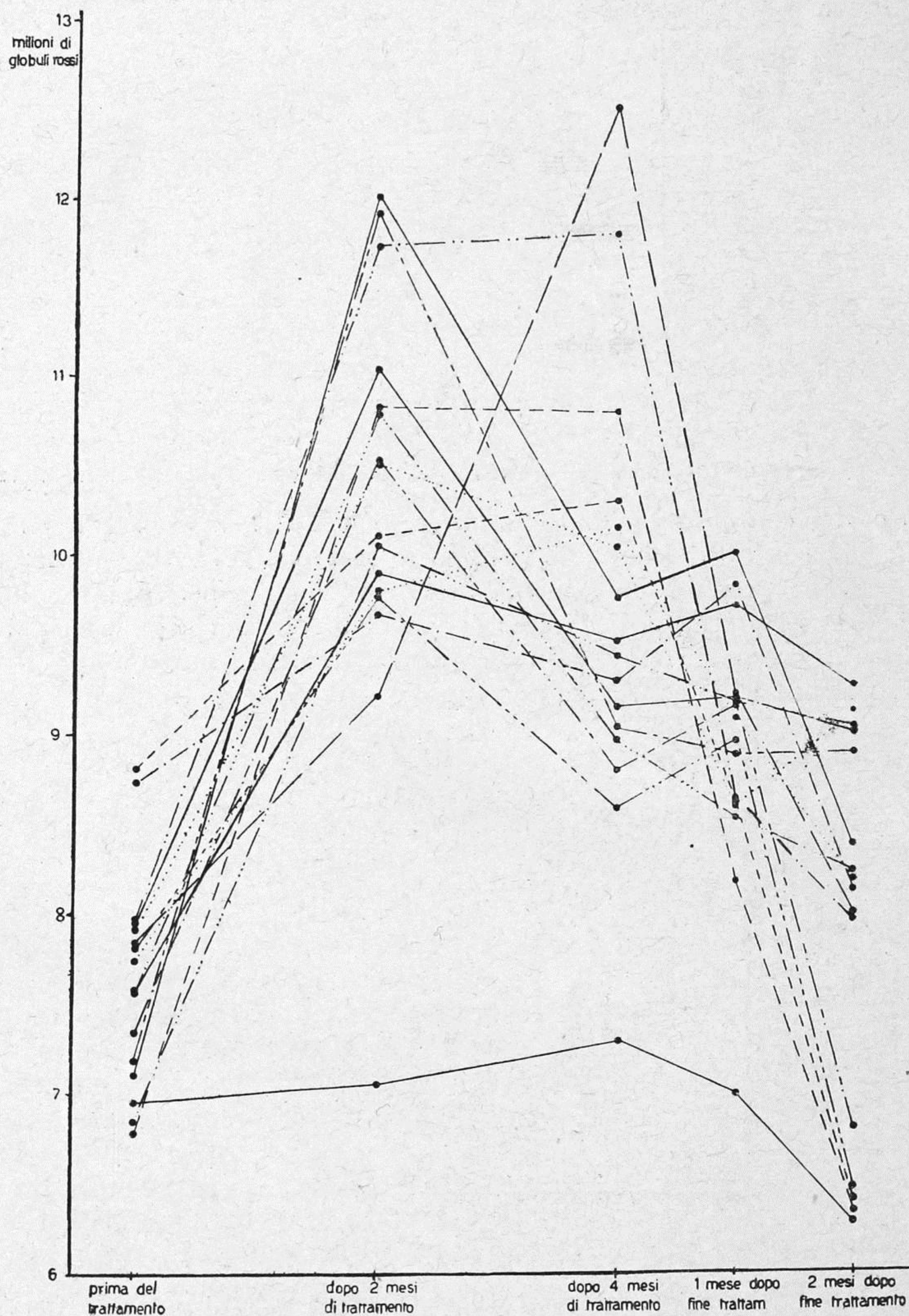



FIG. 3. — Curve di frequenza del numero dei globuli rossi di ratti castrati e trattati con colesterina.

(fino a 4 milioni di aumento). Un mese dopo fine trattamento, negli animali in cui i globuli rossi avevano raggiunto i valori più elevati si è avuta una caduta piuttosto brusca mentre in quelli in cui il numero dei globuli rossi si era mantenuto un po' più basso essi sono rimasti pressochè invariati. Però dopo due mesi dalla fine del trattamento si è osservata una dimi-

nuzione dei globuli rossi, sia pure di diversa entità, ma presente in quasi tutti gli animali. L'emoglobina, di cui riportiamo solo i valori medi nella fig. 5, ha presentato analogo comportamento e cioè un aumento in quasi tutti i casi dopo 2 e 4 mesi di trattamento ed una diminuzione dopo 1 e 2 mesi dalla fine del trattamento. La fig. 5 (dove sono raccolti graficamente i valori medi dei globuli rossi, dell'emoglobina e del peso corporeo nei

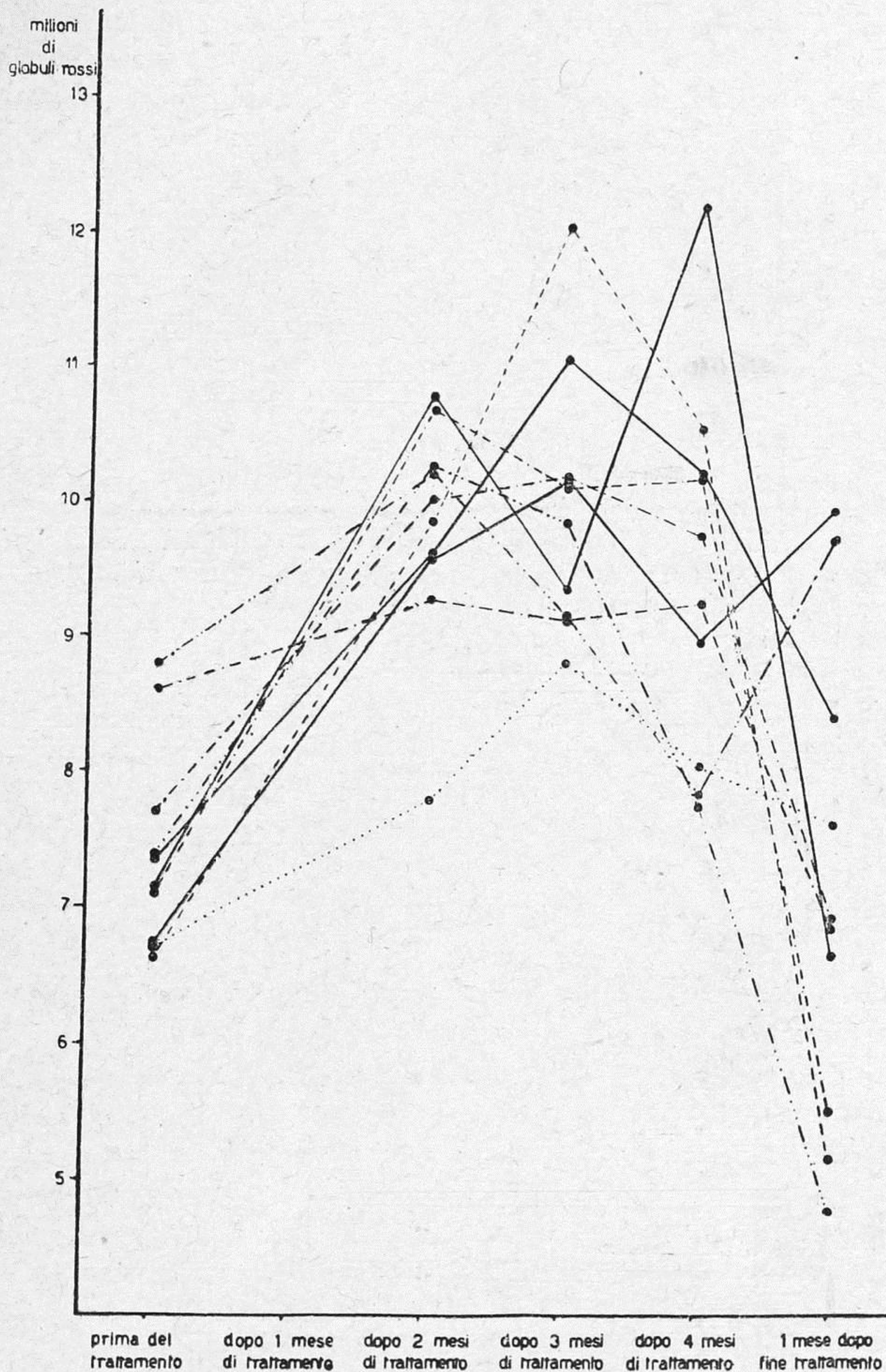



FIG. 4. — Curve di frequenza del numero dei globuli rossi di ratti castrati e trattati con propionato di testosterone.

vari periodi) non solo conferma quanto abbiamo qui sopra detto, ma dimostra anche che il peso corporeo degli animali presenta in certo qual modo le stesse variazioni dell'ematosi. Si ha cioè un incremento dei valori ponderali nel periodo di trattamento ed un ritorno alla norma dopo 1-2 mesi dalla fine del trattamento.

Confrontando i valori dei globuli rossi e dell'emoglobina dei ratti trattati con colesterina (fig. 5) con quelli dei controlli castrati (fig. 7) si osserva anzitutto che i valori raggiunti dai primi sono di molto superiori a quelli

che si sono avuti nei secondi e che mentre negli animali trattati con colesterina i globuli rossi e l'emoglobina aumentano nel periodo di trattamento per poi diminuire dopo 1-2 mesi dalla fine del trattamento, nei controlli

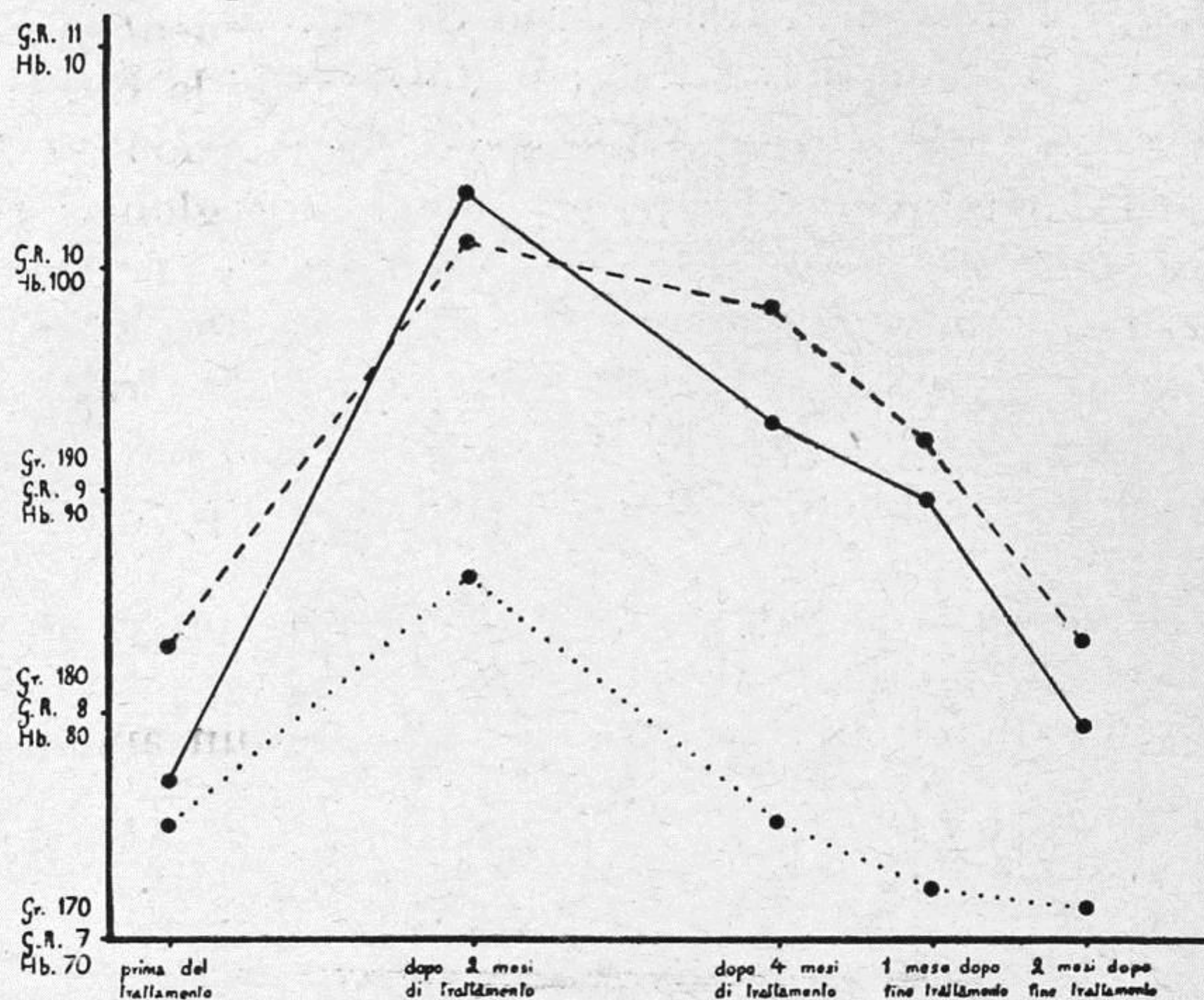



Fig. 5. — Curve di frequenza dei valori medi dei globuli rossi, dell'Hb e dei pesi corporei di ratti castrati e trattati con colesterina.
———— Globuli rossi
— — — Emoglobina
.... Peso corporeo

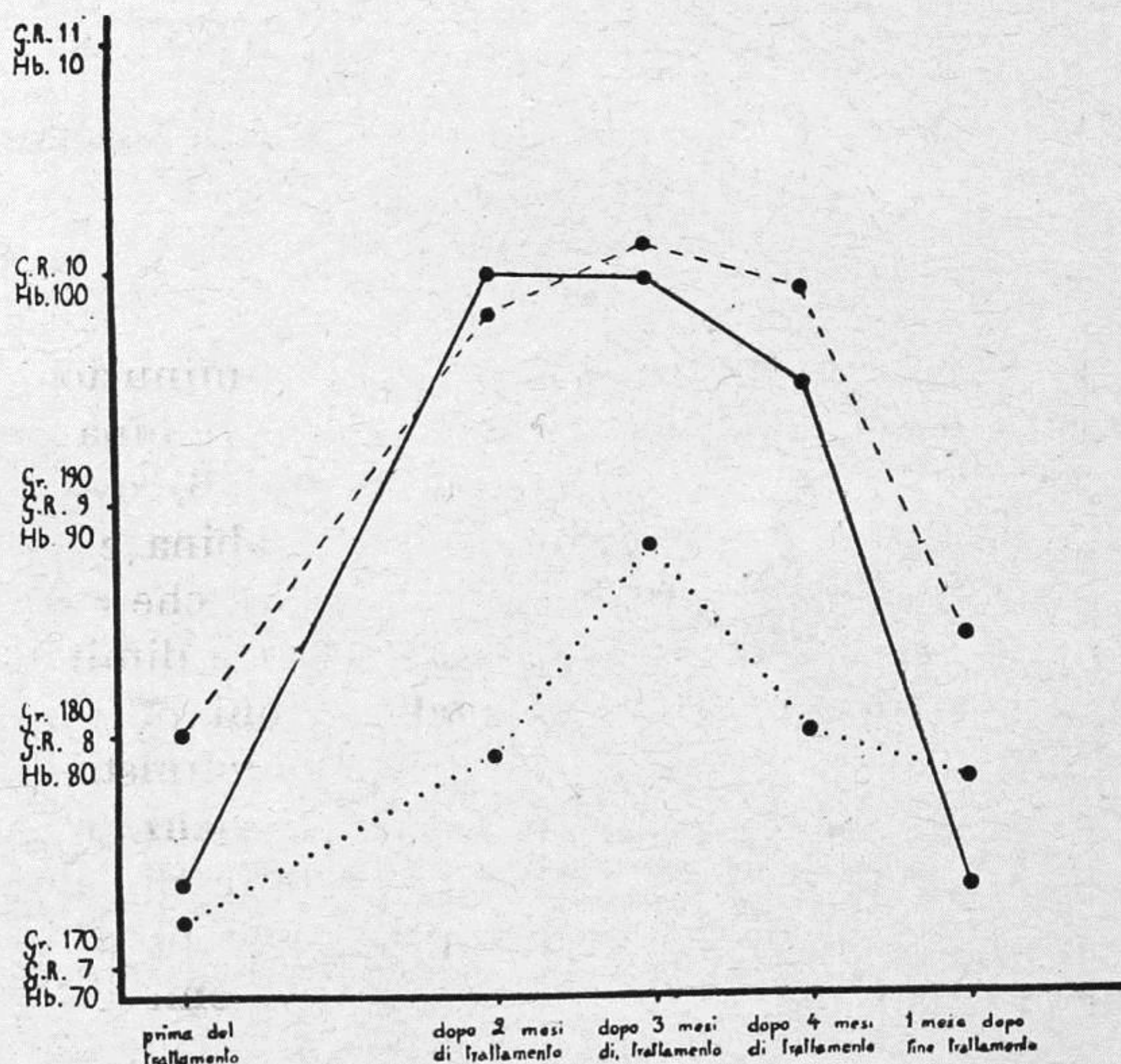



Fig. 6. — Curve di frequenza dei valori medi dei globuli rossi, dell'Hb e dei pesi corporei di ratti castrati e trattati con propionato di testosterone.
———— Globuli rossi
— — — Emoglobina
.... Peso corporeo

castrati invece si nota un lieve aumento nel periodo successivo alla castrazione eppoi uno stabilizzarsi dei valori a cifre un po' superiori alla norma, ma costanti. Si può pertanto dire che una lieve parte dell'aumento dei glo-

buli rossi e dell'emoglobina osservato negli animali trattati potrebbe essere anche considerata come un fenomeno indipendente dalla somministrazione di colesterina, ma tutto il resto dev'essere invece riportato all'azione di questa sostanza. Un'espressione tangibile di detto fenomeno si può del resto ritrovare nella fig. 3, dove si vede che due mesi dopo la fine del trattamento (epoca in cui si può ormai considerare spenta ogni azione della colesterina) 11 su 16 animali presentano ancora un numero di globuli rossi superiore a quello di partenza e pressappoco nelle proporzioni dei controlli castrati: cioè a noi pare che un aumento dei globuli rossi fino a questi valori potrebbe anche essere dovuto a fattori indipendenti dal trattamento, mentre le cifre ad esse superiori, raggiunte dai ratti in esperimento, queste noi le consideriamo come espressione dell'influenza esercitata dalla colesterina sull'ematosi.

Nella fig. 4, la quale si riferisce ai ratti trattati con propionato di testosterone, si osservano pressappoco le stesse variazioni che abbiamo dette sopra per gli animali trattati con colesterina e cioè un aumento dei globuli

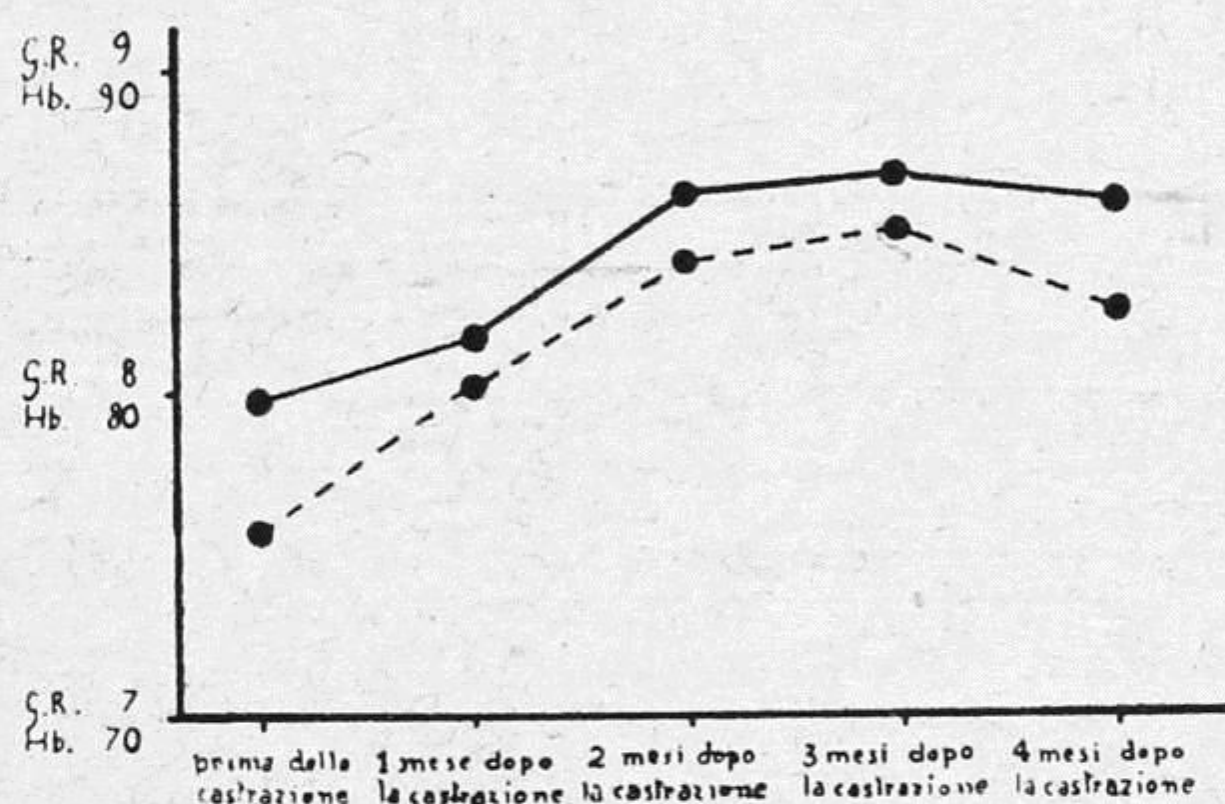



FIG. 7. — Curve di frequenza dei valori medi dei globuli rossi e dell'Hb di ratti castrati *controllo*.
——— Globuli rossi
— — — Emoglobina

rossi durante il periodo di trattamento ed una diminuzione dei medesimi un mese dopo la fine del trattamento. Anche l'emoglobina presenta un analogo comportamento, come può vedersi nella fig. 6, ove sono riportati i valori medi sia dei globuli rossi, come dell'emoglobina e del peso corporeo dei diversi animali. In detta figura si osserva inoltre che anche i valori ponderali aumentano durante il periodo di trattamento e diminuiscono un mese dopo la fine del trattamento. Tutte le modificazioni ottenute con il trattamento colesterinico si ripetono dunque colla somministrazione di propionato di testosterone. Unica diversità fra le due esperienze è che con l'ultimo trattamento sono sopravvissuti un numero inferiore di animali. Tale fatto va però attribuito alla via di somministrazione che fu di necessità diversa e cioè sottocutanea (con formazione quindi di oleomi ecc.) negli animali trattati con propionato di testosterone, e orale in quelli sottoposti a trattamento con colesterina.

c) *Esperienze su 56 ratti normali, in parte maschi ed in parte femmine di cui* 40 (30 *femmine e* 10 *maschi*) *trattati con colesterina e* 16 (8 *maschi e* 8 *femmine*) *tenuti come controlli*. In queste esperienze vennero utilizzati ratti che presentavano un numero di globuli rossi in parte corrispondente ai valori medi normali ed in parte ai valori massimi. Ci eravamo infatti proposti di vedere se con il trattamento colesterinico era possibile modificare non solo il numero dei globuli rossi portandoli dai valori medi

ai valori massimi normali, ma di vedere se era possibile condurli anche a cifre patologiche. Il che però, come può vedersi dalla fig. 8, ove sono riportati graficamente i risultati ottenuti nei 32 ratti sopravvissuti fino al termine del trattamento, non fu in alcun modo possibile. Da questa figura si osserva

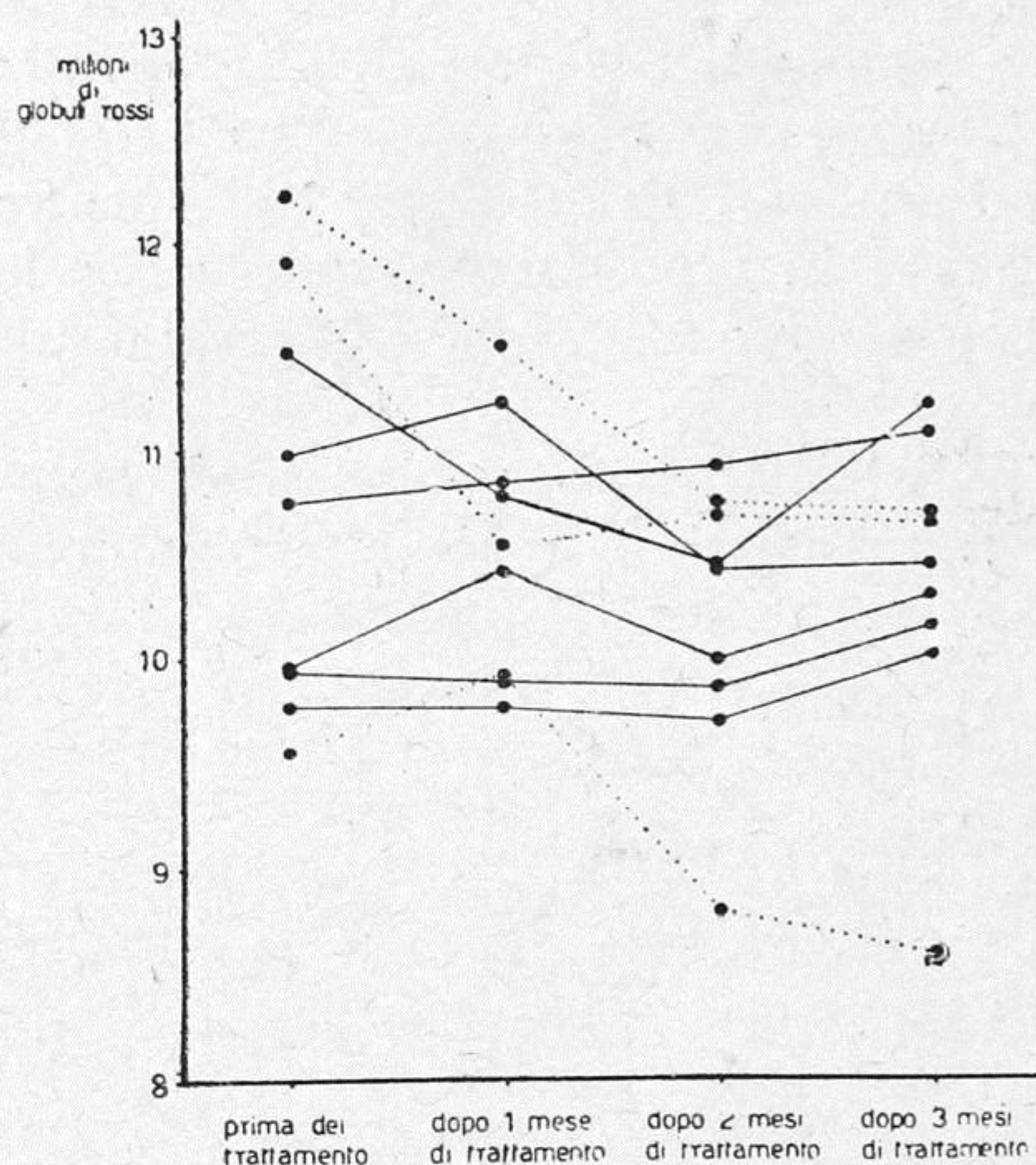



FIG. 8 *a*

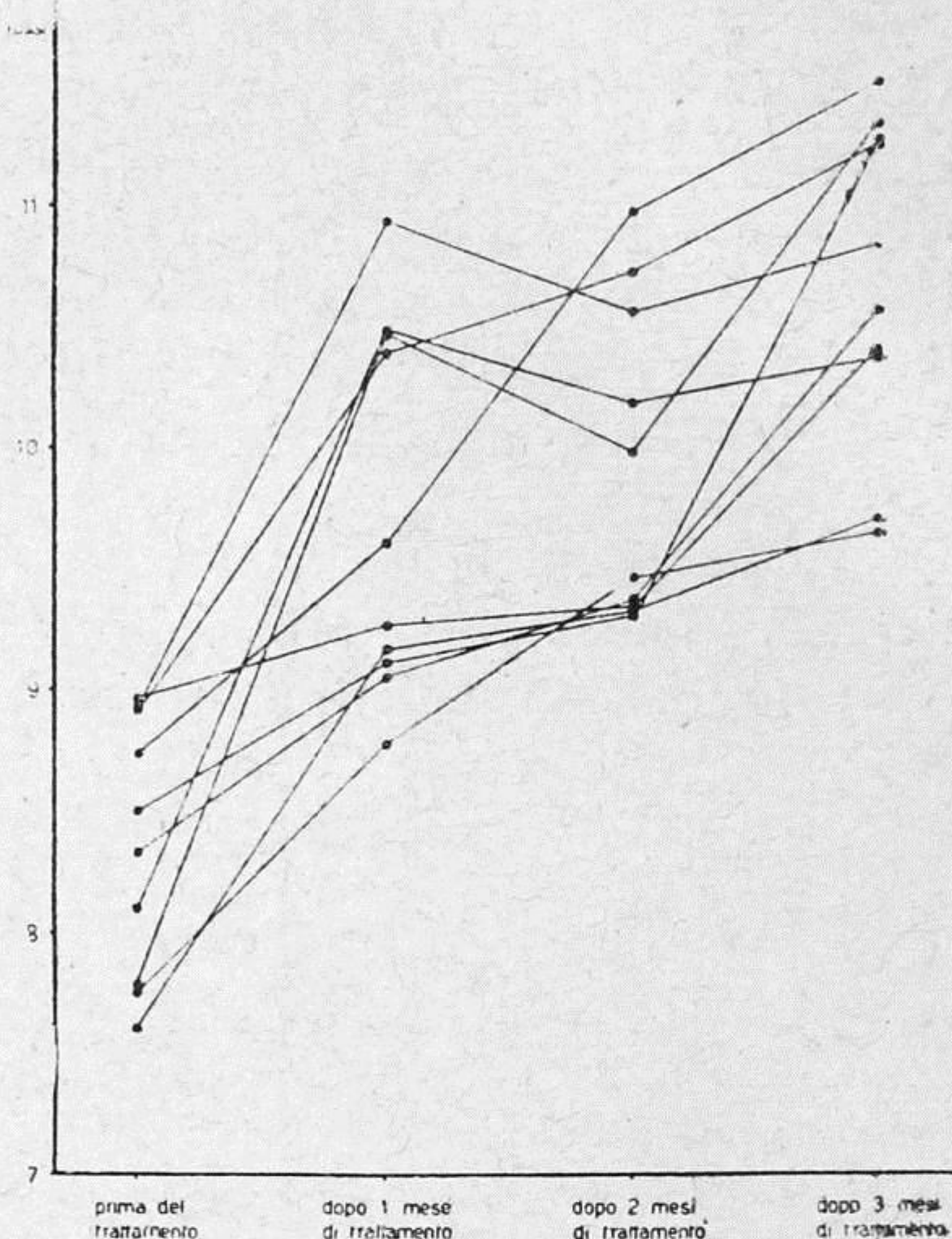



FIG. 8 *b*

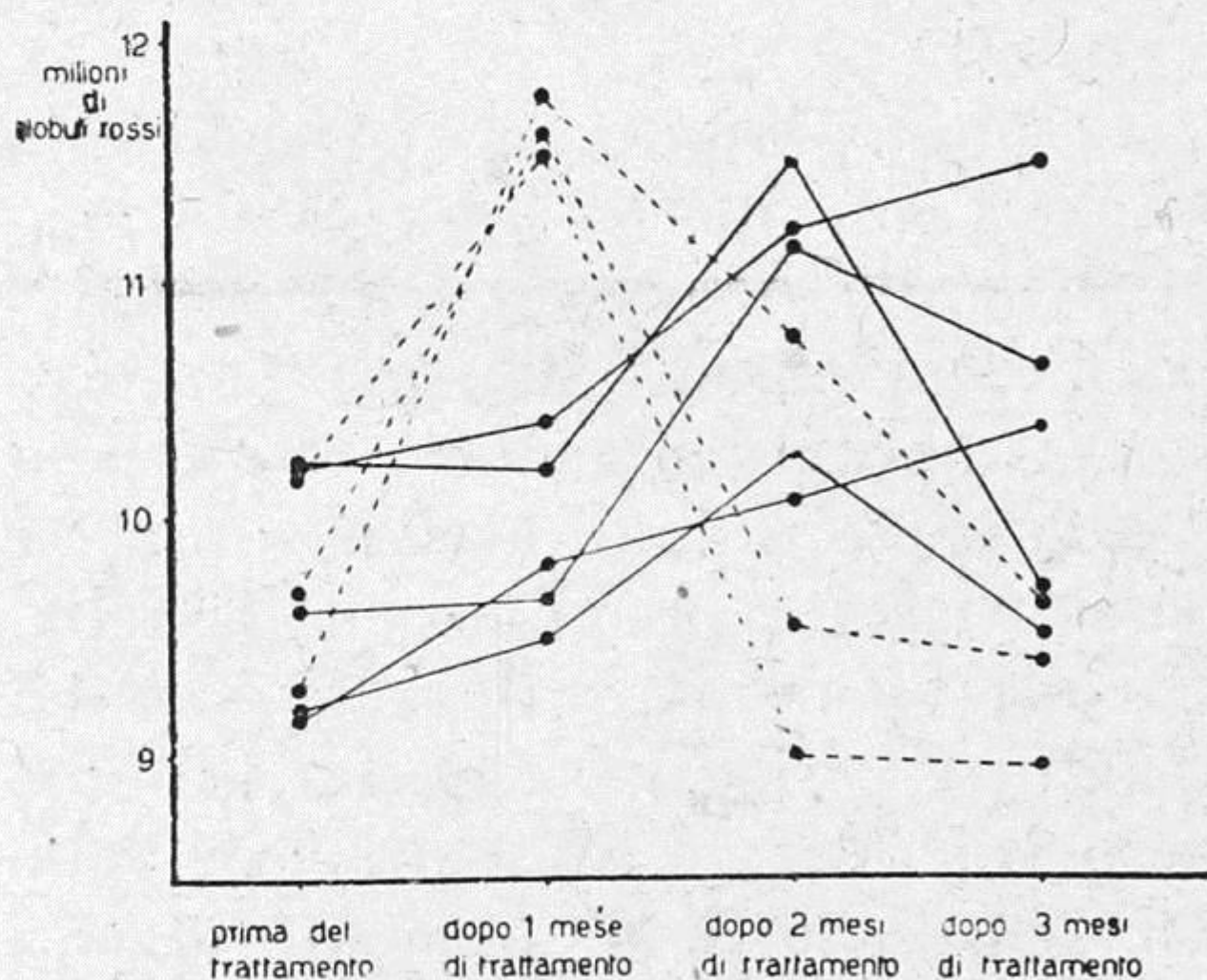



FIG. 8 *c*

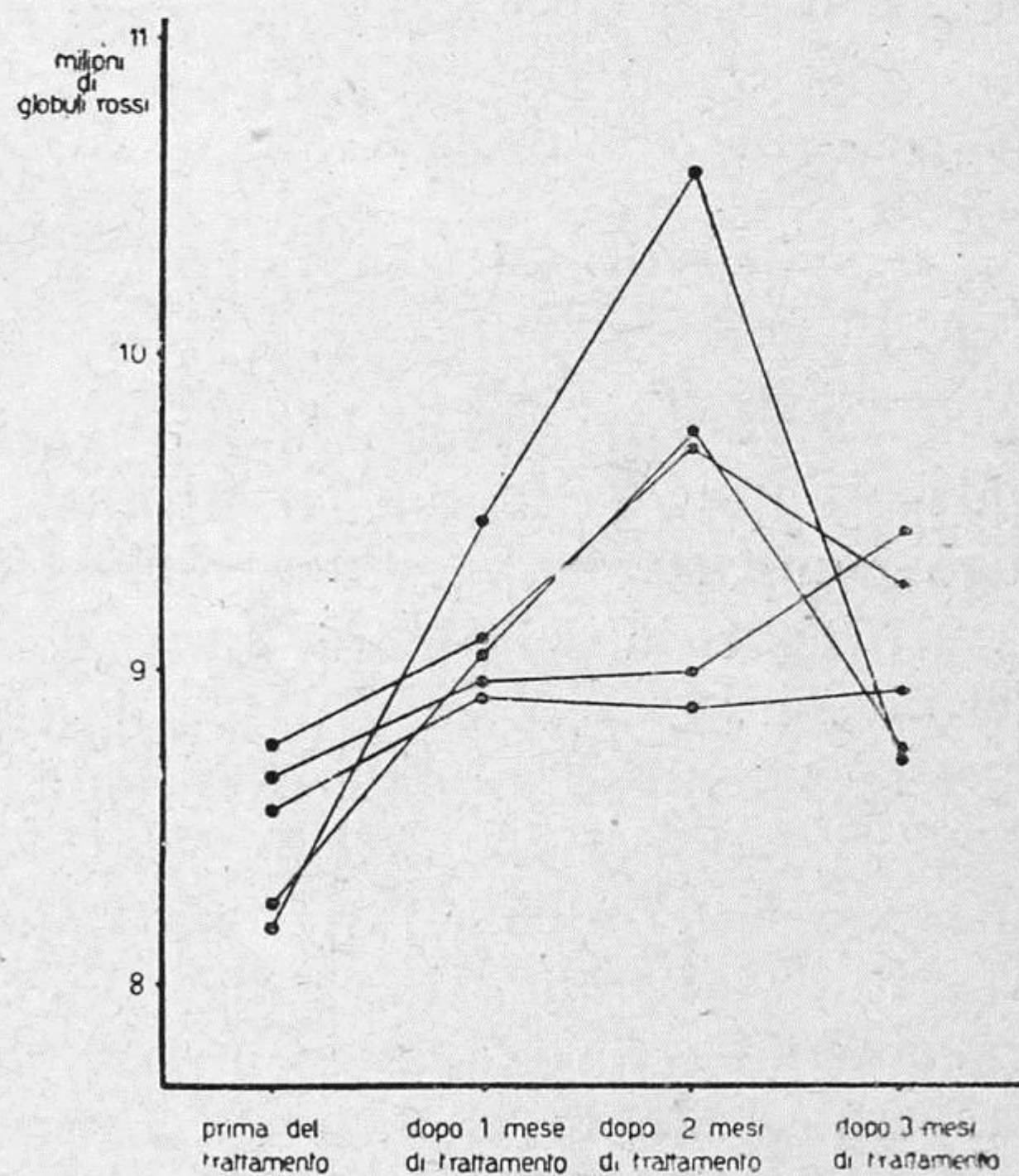



FIG. 8 *d*

FIGG. 8 *a*, 8 *b*, 8 *c*, 8 *d*. — Curve di frequenza del numero dei globuli rossi di ratti normali trattati con colesterina.

infatti che, fra gli animali trattati, solo quelli con i valori più bassi (fig. 8 *b* e in parte fig. 8 *d*) hanno risentito del trattamento colesterinico, mentre quelli che presentavano i valori massimi (fig. 8 *a*), o non si sono modificati o sono addirittura diminuiti. In questi animali l'emoglobina ha presentato un comportamento analogo a quello descritto per i globuli rossi, il

che si può infatti vedere nella fig. 9, ove sono riportati i valori medi dei globuli rossi, dell'emoglobina e dei pesi corporei nei diversi periodi di trattamento. Da questa figura si rileva inoltre (come è stato già visto nelle precedenti esperienze) che i valori ponderali seguono lo stesso andamento dei

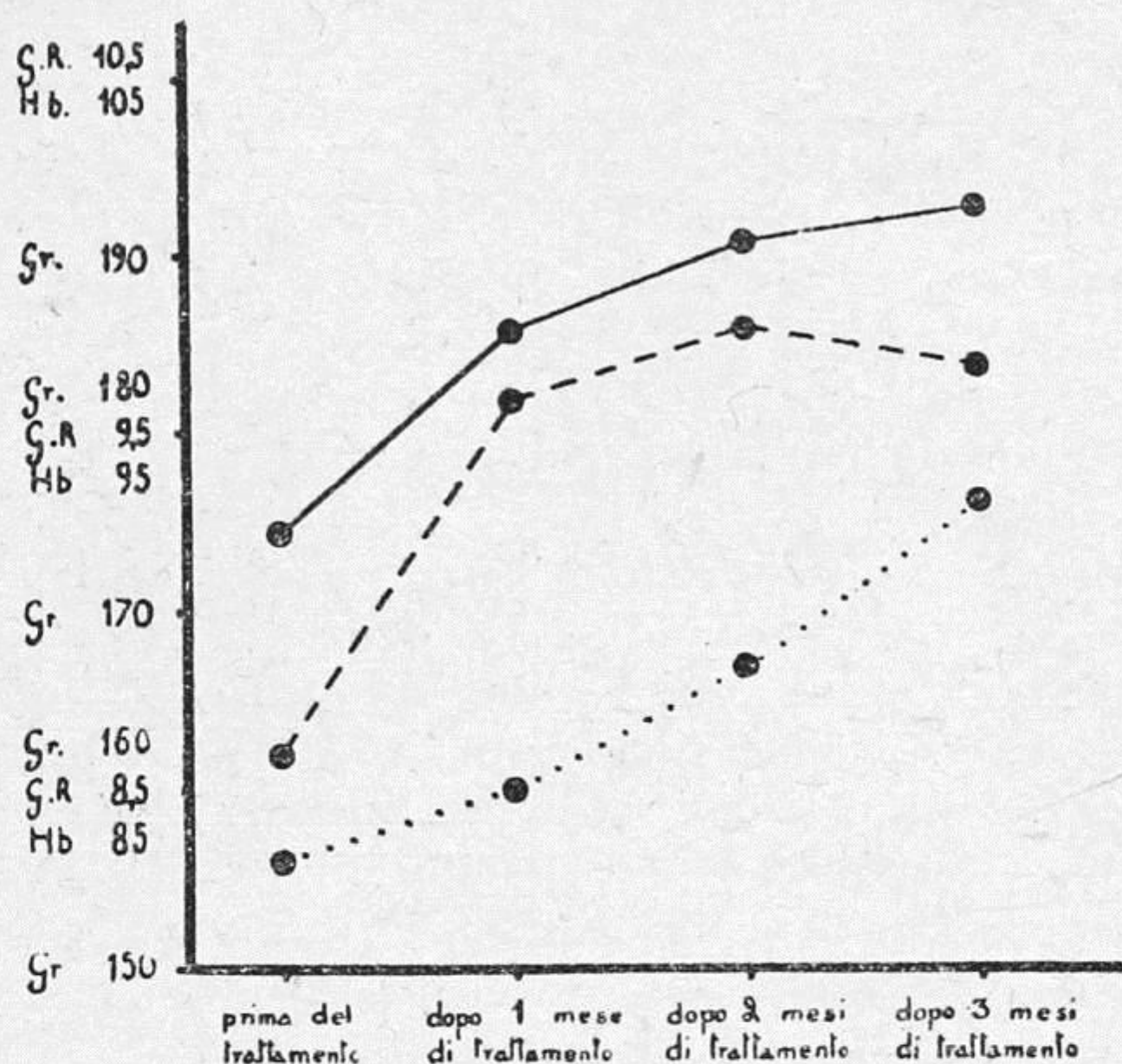



FIG. 9. — Curve di frequenza dei valori medi dei globuli rossi, dell'Hb e dei pesi corporei di ratti normali trattati con colesterina
——— Globuli rossi
— — — Emoglobina
.... Peso corporeo

valori dei globuli rossi e dell'emoglobina. Nella fig. 10 sono riportati i valori medi dei globuli rossi e dell'emoglobina di 10 animali normali tenuti come controllì. In essa si nota che il numero dei globuli rossi e la quantità di emoglobina non hanno subito modificazioni degne di nota durante i tre mesi in cui furono condotte le esperienze. Confrontando i valori medi

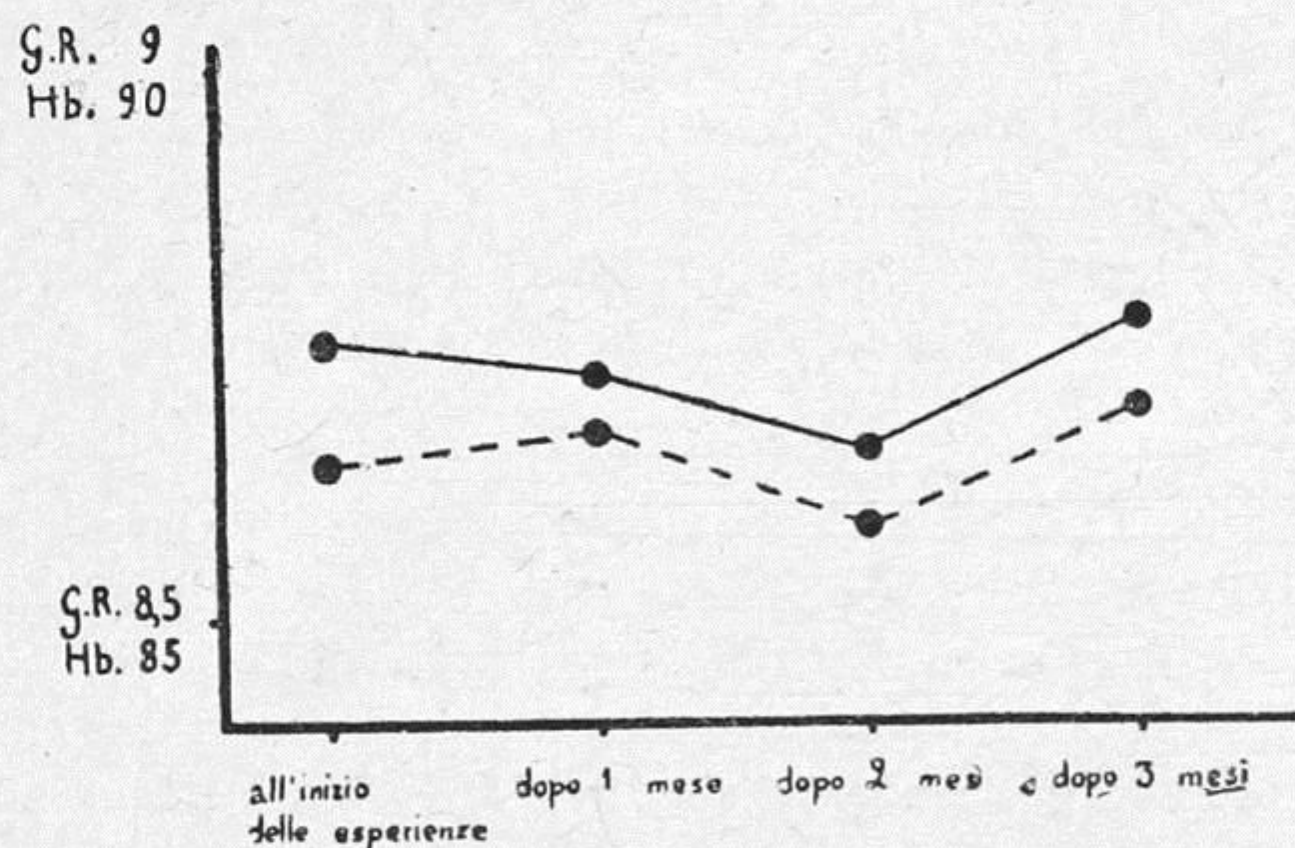



FIG. 10. — Curve di frequenza dei valori medi dei globuli rossi e dell'Hb di ratti normali *controllo*.
——— Globuli rossi
— — — Emoglobina

degli animali trattati (fig. 9) con quelli dei ratti controllo (fig. 10) si osserva chiaramente come nei primi il numero dei globuli rossi e la quantità di emoglobina risultino essere marcatamente superiori. Viene pertanto confermata, in linea generale, anche negli animali normali quell'azione stimolante della colesterina sull'ematosi che era già stata vista precedentemente negli animali castrati.

2) Uomo.

Riportiamo per ogni caso studiato i dati anamnestici, l'esame obbiettivo, i risultati ottenuti. Nella *terapia* sono dette le dosi di propionato di testosterone ed i tempi e le modalità con cui tale sostanza venne somministrata.

Caso I. — P. Pietro di anni 49, terrazziere, coniugato con prole.

Nell'*anamnesi* non vi è nulla degno di nota fino a 7 mesi prima dell'ingresso in Clinica, quando insorsero dolori vaghi alle regioni lombari, ematuria, stranguria, disuria, pollachiuria, nicturia, lievi edemi ai malleoli, non febbre. Rimase a letto per circa due mesi. Sentendosi meglio lasciò il letto, però le urine continuarono ad essere torbide. Una quarantina di giorni prima dell'ingresso in Clinica ebbe una riaccensione della sintomatologia sopra descritta con in più astenia, notevole impallidimento, dimagramento

All'ingresso in Clinica l'*esame obbiettivo* non dimostrò altro che un intenso pallore della cute e delle mucose ed un forte decadimento delle condizioni generali. Però le urine erano intensamente emorragiche e l'esame emocromocitometrico e morfologico diede: Hb. 48, globuli rossi 2.520.000, valore globulare 0,96, globuli bianchi 8300 ed una formula con: granulociti neutrofili 73, eosinofili 2, monociti 5, linfociti 20. A carico della serie rossa si notò modica anisocitosi e poichilocitosi. La cutireazione alla tubercolina fu leggermente positiva, la pressione massima fu 125, la minima 80, la Wassermann, la Meinicke, la Kahn risultarono negative. La cistoscopia diede: presenza di un papilloma impiantato sopra lo sbocco dell'uretere di destra.

Diagnosi: Anemia secondaria ad ematuria da papilloma vescicale.

Terapia: si danno coagulanti (cloruro di calcio e Sangostop) ed in quarta giornata s'inizia il trattamento con propionato di testosterone nella dose di 50 mg. *pro die* in veicolo oleoso, via intramuscolare, nei primi 5 giorni, poi nei due giorni successivi se ne danno 100 mg. e quindi si torna a darne 50 mg. al giorno fino al quattordicesimo giorno di trattamento, in cui si fa l'ultimo esame di sangue. In questo periodo le urine presentarono ematuria microscopica nei primi dieci giorni, nell'undicesimo giorno si ebbe ematuria macroscopica eppoi di nuovo ematuria microscopica.

Risultati: l'esame del sangue dimostrò che i globuli rossi da 2.520.000 (valore di prima del trattamento) erano saliti dopo 8 giorni di trattamento a 3.230.000, dopo 11 giorni a 3.505.000 e dopo 14 giorni a 3.710.000. L'emoglobina era aumentata da 48 (valore di prima del trattamento) a 54 dopo 8 giorni, a 57 dopo 11 ed a 62 dopo 14 giorni di trattamento. I reticolociti erano saliti dal 10 ‰ (valore di prima del trattamento) al 16 ‰ in V giornata. al 26 ‰ in VI giornata, poi erano discesi al 18 ‰ in IX al 17 ‰ in XI, al 16 ‰ in XIV giornata di trattamento. In seguito non vennero fatti altri esami di sangue perchè il paziente tornò ad avere ematuria macroscopica e venne perciò trasferito in un reparto chirurgico. Nello spazio di 18 giorni egli era aumentato di peso da Kg. 62 a Kg. 66,800, aveva riacquistato l'appetito e le forze ed aveva assunto un bel colorito roseo.

Caso II. — S. Vincenzo di anni 53, manovale, sposato con prole.

Nulla degno di nota nell'*anamnesi* famigliare e fisiologica. Era stato sempre bene fino al giugno 1937, quando incominciò ad avvertire un dolore all'epigastrio che si irradiava a cintura, insorgeva a digiuno e scompariva coll'ingestione dei cibi, per ripresentarsi a distanza di 2-3 ore dai pasti. Aveva eruttazioni acide e qualche volta notò feci picee. Un esame radiografico del digerente pose in evidenza un'alterazione organica dello stomaco per la quale venne operato di resezione gastrica nel giugno 1938. L'esame istologico dimostrò trattarsi di ulcera-cancro. Dopo l'operazione stette bene fino al maggio 1939, quando insorse un dolore sordo e continuo all'ipocondrio destro e diarrea. Ricoverato all'Ospedale di S. Spirito venne fatta una laparatomia esplorativa, che mise in evidenza un'invasione neoplastica del fegato. Da allora i dolori non erano più cessati e le condizioni generali erano andate progressivamente decadendo.

All'ingresso in Clinica il paziente si presentava in condizioni generali assai scadute, con cute di colorito terreo. masse muscolari ipotoniche ed ipotrofiche e con edemi ai malleoli. L'addome era lievemente globoso e un po' dolente nella metà destra, ove si palpava il fegato, che debordava dall'arcata costale di circa quattro dita, era durissimo, a margine ispessito, bernoccoluto.

Nelle urine vi erano tracce evidenti di albumina. L'esame emocromocitometrico e morfologico diede: Hb 60, globuli rossi 3.510.000, valore globulare 0,85, globuli bianchi 8200 ed una formula con: granulociti neutrofili 72, eosinofili 3, monociti 5, linfociti 20.

Serie rossa normale. La cutireazione alla tubercolina, la Wassermann, la Meinicke e la Kahn furono negative. La pressione arteriosa massima 140, la minima 88. La Weber nelle feci fu negativa.

Diagnosi: neoplasia epatica secondaria ad epitelioma dello stomaco in soggetto operato di resezione gastrica.

Terapia: il giorno successivo all'ingresso in Clinica venne iniziato il trattamento con propionato di testosterone alla dose di 100 mg *pro die* in veicolo oleoso, via intramuscolare, per 13 giorni consecutivi. Non venne fatta nessun'altra terapia.

Risultati: in VIII giornata di trattamento furono contati i globuli rossi e si trovarono aumentati da 3.510.000 a 3.710.000, l'emoglobina era salita da 60 a 65, i reticolociti da 1 ‰ a 12 ‰; in XVIII giornata i globuli rossi erano 4.135.000, l'emoglobina 69, i reticolociti 11 ‰; tre giorni dopo finito il trattamento i globuli rossi erano 4.220.000, l'emoglobina 71 e i reticolociti 11 ‰; e sette giorni dopo fine trattamento i globuli rossi erano 4.370.000, l'emoglobina 74 e i reticolociti 10 ‰. In questo periodo di tempo (20 giorni) il paziente aumentò di peso da kg. 52,100 a kg. 53,900, si sentì migliorato di forze ed acquistò un leggero colorito roseo.

Caso III. — M. Nicola di anni 58, pensionato, coniugato con prole.

Nell'anamnesi vi è un'ulcera unica prepuziale diagnosticata e curata come luetica all'età di 23 anni, una malaria guarita con cura chininica nello spazio di 2 mesi all'età di 32 anni ed una sintomatologia d'ulcera gastrica iniziata 6 anni prima dell'ingresso in Clinica. che diede, dopo un anno dall'inizio dei disturbi, melena ed ematemesi per cui fu ricoverato in ospedale e dopo accertamento radiologico operato di gastroenterostomia. Stette poi bene fino a 10 mesi fa, quando incominciò ad avvertire dolori lievi all'epigastrio che erano continui e insistenti, mentre le feci si facevano scure. Dopo qualche giorno ebbe un'imponente ematemesi con perdita di coscienza. Fu curato e si rimise discretamente dopo un paio di mesi. Quattro mesi fa di nuovo ripresa di dolori addominali e feci scure e dopo circa un mese di tale sintomatologia ebbe ematemesi e nuovamente melena. Da allora le sue condizioni generali sono rimaste assai minorate.

All'ingresso in Clinica si presentava in discreto stato di nutrizione, ma con cute e mucose visibili pallide e con sfondo paglierino. Di obbiettivo non si rilevava altro che un addome modicamente dolente alla palpazione in sede epigastrica.

L'esame delle urine, la cutireazione, la Wassermann e la Meinicke furono negative e la Kahn presentò un +. Pressione arteriosa 120 di massima e 82 di minima. L'esame emocromocitometrico e morfologico diede: Hb 26, globuli rossi 2.780.000, valore globulare 0,47, globuli bianchi 9600 ed una formula con: granulociti neutrofili 69, eosinofili 1, monociti 10, linfociti 20. Serie rossa normale. La Weber nelle feci eseguita il giorno dopo l'ingresso fu negativa, poi il giorno seguente positiva. e in quinta giornata e nei giorni successivi fu di nuovo negativa. L'esame radiologico del digerente dimostrò uno stomaco gastroenteroanastomizzato con neostoma ben funzionante. Non erano visibili immagini riferibili nè ad ulcera peptica nè a processo infiltrativo. Il piloro non era stato escluso ed era perciò visibile il bulbo duodenale e tutta l'ansa afferente. Il bulbo appariva sempre deformato per alterazioni duodenitiche di notevole grado. Le condizioni del bulbo non rendevano possibile la dimostrazione di una sicura immagine di nicchia.

Diagnosi: Anemia grave secondaria a perdite emorragiche per ulcera duodenale in soggetto gastroenterostomizzato.

Terapia: Viene curato con solo propionato di testosterone alla dose di mg. 100 *pro die*, via intramuscolare, per 12 giorni.

Risultati: in IX giornata si trova che i globuli rossi sono saliti da 2.780.000 a 3.250.000, l'emoglobina da 26 a 27, i reticolociti dal 18 ‰ al 24 ‰. Questi ultimi in X giornata sono 29 ‰ e nei giorni successivi oscillano di nuovo da 26 a 23 ‰. I globuli rossi in XIV giornata (cioè due giorni dopo fine trattamento) sono 3.790.000 e l'emoglobina è 32. Il paziente nelle spazio di 14 giorni è cresciuto di peso da kg. 95 a kg. 97,400, ha riacquistato le forze e l'appetito ed ha ripreso un po' del colorito normale.

Caso IV. — P. Luigi di anni 10, scolaro.

Nell'*anamnesi* vi è pertosse a 3 mesi, gastroenterite a 6 anni ed un ascesso al gomito di destra a 7 anni, che guarì, dopo incisione in 20 giorni. Cinque mesi prima dell'ingresso in Clinica incominciò ad avvertire malessere generale con cefalea e febbre fino a 39° C. Poi insorsero anoressia, astenia, intensi sudori notturni, pallore, dolori addominali e progressivo dimagramento, mentre l'addome andava man mano aumentando di volume. All'inizio vi fu anche diarrea con muco abbondante, poi leggera stipsi. Venne curato prima per tifo, poi per enterite, poi per appendicite.

Giunse in Clinica in condizioni generali scadute, febbricitante. All'*esame obbiettivo* si trovò un forte pallore della cute, micropoliadenia ed un addome globoso, teso, dolente alla palpazione, con la quale si apprezzavano anche delle masse irregolari e poco dolenti nella regione inguinale di sinistra. La percussione dava suono timpanico nelle parti più alte centrali e suono ottuso lateralmente in basso.

Nelle urine furono trovate tracce minime di albumina. La cutireazione fu positiva. La Wassermann, la Meinicke e la Kahn furono negative. La pressione massima 105, la minima 65. Le agglutinazioni negative per il tifo, per il paratifo A e B e per la maltese. L'esame emocrocitometrico e morfologico diede: Hb 70, globuli rossi 4.000.000, valore globulare 0,87, globuli bianchi 6700 ed una formula con: granulociti neutrofili 63, eosinofili 1, monociti 13, linfociti 23. Serie rossa normale. Una radiografia del torace pose in evidenza un'adenopatia tracheobronchiale.

Diagnosi: Peritonite tubercolare.

Terapia: Questo malato ricevette oltre il propionato di testosterone anche un'iniezione quotidiana di glicerofosfato 0,20 e cacodilato 0,10 al giorno. Il miglioramento non si può perciò totalmente attribuire al solo ormone maschile. Quest'ultimo venne dato in veicolo oleoso, per via intramuscolare nella dose di 25 mg. *pro die* nei primi 5 giorni, di 50 mg. nei 2 giorni successivi, di 75 mg. nei 4 giorni che seguirono, poi per altri 2 giorni 50 mg., per altri 2 giorni 40 mg. e negli ultimi 3 giorni 25 mg.

Risultati: I globuli rossi da 4.000.000 giunsero a 4.400.000 dopo 10 giorni di trattamento, a 4.745.000 dopo 15 giorni ed a 4.820.000 il giorno dopo la fine del trattamento, cioè il XIX giorno. L'emoglobina aumentò rispettivamente da 70 a 72 a 74 ed a 77. I reticolociti crebbero dal 10 ‰ (valore di prima del trattamento) al 31 ‰ in IX giornata di trattamento, al 30 ‰ in XII giornata e discesero al 22 ‰ in XVII giornata ed al 20 ‰ 3 giorni dopo fine trattamento. Il bambino, pur presentando di tanto in tanto qualche linea di febbre, migliorò in maniera sorprendente. In pochi giorni acquistò un appetito invidiabile, ebbe una rapida ripresa delle forze, assunse un magnifico colorito roseo e nello spazio di soli 16 giorni aumentò di peso da Kg. 28,400 a Kg. 33,300.

Caso V. — G. Orlando, di anni 6.

Nell'*anamnesi* vi è un'influenza con tonsillite a 3 anni, un morbillo a 5 anni ed una bronchite seguita da ricaduta all'inizio del 6° anno di età. Due mesi dopo ebbe pertosse, che durò assai a lungo e da allora è insorta una febbricola irregolare che diminuiva di notte con abbondante sudorazione. In questo periodo ha avuto anche un po' di tosse secca.

All'*ingresso in Clinica*, avvenuto circa 4 mesi prima del trattamento con propionato di testosterone, il paziente si presentava in condizioni generali discrete. Durante la degenza in Clinica dapprima ebbe un certo miglioramento, ma poi peggiorò ed al momento in cui venne iniziato il trattamento con l'ormone maschile era in condizioni generali assai scadute ed in cattivo stato di sanguificazione. *Obbiettivamente* si rilevava, accanto ad un intenso pallore della cute e delle mucose visibili, una micropoliadenia alle regioni laterocervicali, un fegato debordante di circa un dito dall'arcata costale, piuttosto duro, non dolente, ed una milza di consistenza aumentata, non dolente, che giungeva all'ombelicale trasversa.

L'esame delle urine, la Wassermann, Meinicke e Kahn, l'emocultura, le agglutinazioni, la ricerca di uova di parassiti nelle feci e del parassita malarico nel sangue periferico e in quello midollare e dopo splenocontrazione, furono tutti negativi. Negativa fu la cuti- e l'intradermoreazione alla tubercolina. L'esame emocromocitometrico e morfologico del sangue diede: Hb 45, globuli rossi 2.750.000, valore globulare 0,83, globuli bianchi 3200 ed una formula con: granulociti neutrofili 51, eosinofili 1, monociti 3, linfociti 45. Serie rossa normale. Pressione massima 105, minima 70. L'esame specialistico del naso e della gola fu negativo: e negativa fu anche una radiografia del torace.

Diagnosi di probabilità: linfogranuloma maligno.

Terapia: Sedativi contro la tosse, tintura di china, di genziana e di noce vomica per l'appetito e 50 mg. *pro die* per via intramuscolare di propionato di testosterone per 10 giorni consecutivi. In questo periodo il paziente ebbe febbre quotidiana con elevazioni fino a 38°-38°,5 C. e due giorni anche fino a 39°-39°,5 C. In decima giornata la temperatura anzichè diminuire si stabilizzò sui 39° C. ed oltre e così venne sospeso il trattamento.

Risultati: Dopo i primi giorni di trattamento il paziente incominciò a sentirsi un po' meglio ed apparve leggermente più colorito. Un esame di sangue eseguito in VIII giornata, dimostrò che i globuli rossi erano aumentati da 2.750.000 a 3.110.000 e che l'emo-

globina era salita da 45 a 57. I reticolociti erano cresciuti da 17 ‰ a 22 ‰ in VI giornata ed a 26 ‰ in X giornata. Il peso corporeo invece era restato pressochè stazionario essendosi avuti soltanto 200 gr. di aumento.

Caso VI. — C. Alessandro, di anni 13, apprendista barbiere.

Nulla degno di nota nell'*anamnesi* famigliare, fisiologica e patologica remota. Da circa due anni è insorta astenia agli arti superiori ed ipotrofia ed ipotonia delle masse muscolari specie del cingolo scapolare, i quali disturbi sono andati progressivamente aumentando fino a rendere il paziente incapace di sollevare in alto le braccia. Successivamente, benchè in maniera un po' più sfumata, è comparsa la stessa sintomatologia anche a carico degli arti inferiori. Così nello spazio di circa un anno egli non era più capace di pettinarsi, non poteva più correre, non era più in grado di stare seduto sul letto senza sorreggersi con le braccia, e per assumere la posizione eretta era costretto a fare varie manovre. Ricoverato in un Padiglione Ospedaliero fece delle cure, dalle quali trasse un lieve e transitorio miglioramento. Tornato a casa si ritrovò poco dopo nelle stesse condizioni di prima e perciò chiese nuovamente ricovero.

All'*ingresso in Clinica* presentava: colorito normale, lieve ptosi della palpebra di sinistra, labbro superiore più grosso della norma (carattere ereditario) tiroide un po' ingrossata, torace cilindrico e curvato anteriormente, scapole alate e mobilissime e soprattutto notevole ipotrofia dei muscoli del cingolo scapolare, di quelli del dorso e degli sternocleidomastoidei ed un po' meno dei muscoli pettorali, dei flessori del capo e del cingolo pelvico. Apparivano in buono stato di conservazione i muscoli della faccia, delle mani, delle gambe e dei piedi. La sensibilità era integra. L'esame elettrodiagnostico diede: ipoeccitabilità galvanica e faradica di tutti i muscoli (più spiccata a carico dei muscoli scapolari) senza rapporto con il territorio d'innervazione. Non alterazioni qualitative dell'eccitabilità elettrica. L'esame delle urine, la cutireazione alla tubercolina, la Wassermann, la Meinicke e la Kahn furono negative, l'esame emocromocitometrico e morfologico diede: Hb 70, globuli rossi 4.360.000, valore globulare 0,81, globuli bianchi 7800 ed una formula con: granulociti neutrofili 78, eosinofili 1, monociti 5, linfociti 16 Serie rossa normale. Pressione massima 96, minima 60.

Diagnosi: atrofia muscolare progressiva.

Terapia: vengono date due cartine al giorno di pepsina e pancreatina e 10 compresse di Sarcotrofin. Dopo 20 giorni di degenza si inizia il trattamento con propionato di testosterone nella dose di 50 mg. *pro die*, via intramuscolare, per 18 giorni.

Risultati: nei primi 11 giorni di trattamento le condizioni generali migliorano ma i globuli rossi e l'emoglobina risultano stazionari. I reticolociti però sono andati aumentando dal 3 ‰ (cifra di prima del trattamento) al 6 ‰ in VI giornata, al 7‰ in VII, al 12 ‰ in XI ,al 20 ‰ in XIII, al 25 ‰ in XIV e al 28 ‰ in XV giornata, poi sono discesi a 24 ‰ in XVI giornata, a 19 ‰ in XVII ed al 18 ‰ in XVIII giornata. Un esame di sangue eseguito in quest'ultima giornata ha dimostrato un aumento dell'emoglobina da 70 a 85 e dei globuli rossi da 4.360.000 a 4.835.000. Anche in questo caso dunque, benchè tardivamente, si è avuto un discreto miglioramento dell'ematosi e con essa un miglioramento anche dello stato generale, del colorito e del peso corporeo, il quale ultimo è aumentato di Kg. 1,400 nello spazio di 13 giorni.

Caso VII. — G. Alfredo di anni 50, ferroviere, coniugato con prole.

E' stato sempre bene fino a quattro anni addietro quando incominciò a soffrire di emorroidi, che lo afflissero per circa due anni. Indi seguirono altri due anni di perfetto benessere e due anni fa ha incominciato ad avere cefalea, vertigini, ronzii, astenia, affanno. E divenuto anoressico, si è fatto intensamente pallido ed è dimagrito di oltre 9 kg.

All'ingresso in Clinica l'*esame obbiettivo* pose in evidenza null'altro che un intenso pallore della cute e delle mucose visibili ed un discreto decadimento delle condizioni generali.

L'esame delle urine risultò normale. L'esame emocromocitometrico e morfologico diede: Hb 35, globuli rossi 2.990.000, valore globulare 0,50, globuli bianchi 8800 ed una formula con: granulociti neutrofili 71, eosinofili 2, monociti 3, linfociti 24. Serie rossa normale. Reticolociti 20 ‰. Cutireazione alla tubercolina positiva. Reazione di Wassermann, Meinicke e Kahn negative. Pressione arteriosa massima 138, minima 100. Weber nelle feci negativa. Sondaggio gastrico: acido cloridrico libero assente sia a digiuno che dopo stimolo istaminico. Midollo sternale normale. Esame radiografico del torace negativo. L'indagine radiologica dell'apparato digerente non mise in evidenza alterazioni organiche apprezzabili.

Diagnosi: anemia ipocromica in soggetto con achilia gastrica.

Terapia: si danno 60 gocce di tintura di china, di genziana e di noce vomica al dì per l'appetito e si iniettano per via intramuscolare 100 mg. di propionato di testosterone *pro die* per 13 giorni consecutivi.

Risultati: in VII giornata di trattamento i globuli rossi erano aumentati da 2.990.000 a 3.190.000, in XI giornata a 3.430.000 e due giorni dopo la fine del trattamento (XV giornata) a 3.560.000. L'emoglobina era salita da 35 a 38 in VII giornata, a 42 in XI giornata e a 45 due giorni dopo la fine del trattamento. I reticolociti erano aumentati da 20 ‰ a 23 ‰ in VII giornata, a 39 ‰ in XI giornata ed erano discesi a 29 ‰ il giorno dopo la fine del trattamento. Un sondaggio gastrico eseguito alla fine del trattamento diede presenza di acido cloridrico libero sia a digiuno (0,36) che dopo stimolo istaminico (1,02). In 13 giorni il paziente aumentò di peso da kg. 68 a kg. 70,500, riprese le forze e un po' di colorito, gli ritornò l'appetito e scomparve l'astenia.

IV. — CONSIDERAZIONI E CONCLUSIONI

I risultati sopra esposti dimostrano che fra le varie sostanze sperimentate (colesterina, follicolina, progesterone, propionato di testosterone) solo la colesterina ed il propionato di testosterone (fig. 2) sono capaci di dare un aumento dei globuli rossi e dell'emoglobina del sangue periferico. Queste variazioni cessano poco dopo finito il trattamento (fig. 3-4), non oltrepassano quasi mai i valori massimi normali (cfr. fig. 1 con figg. 3-4), sono specialmente marcate nei soggetti (ratti) con numero di globuli rossi e quantità di emoglobina leggermente inferiori o pari ai valori medi normali (fig. 3-4 e 8 *b*) e sono invece meno evidenti negli animali con valori un po' superiori alla norma (fig. 8 *c*) e del tutto mancanti in quei ratti con numero di globuli rossi e quantità di emoglobina corrispondenti ai valori massimi normali (cfr. fig. 8 *a* e per i valori normali fig. 1). Fra animali normali ed animali castrati, questi ultimi risentono meglio l'influenza di dette sostanze: le differenze sono però piuttosto lievi. Contemporaneo all'aumento dei globuli rossi e della quantità di emoglobina è l'incremento dei pesi corporei (fig. 5-6-9) i quali decrescono, dopo cessato il trattamento, di pari passo col diminuire dei globuli rossi e dell'emoglobina: vi è cioè fra incremento e decremento dei globuli rossi, dell'emoglobina e dei valori ponderali un certo parallelismo. Non esistono differenze, nella risposta al trattamento colesterinico e con propionato di testosterone, fra maschi e femmine.

Sull'uomo il trattamento con propionato di testosterone ha indotto come nel ratto albino, un aumento dei globuli rossi, dell'emoglobina e del peso corporeo. Qui le variazioni sono state però più modeste (per i globuli rossi si è avuto come massimo un aumento di 1.190.000 in 14 giorni in confronto agli aumenti di 4 o più milioni in 2-4 mesi, che si sono ottenuti nel ratto, cfr. fig. 4) e ciò forse a causa della brevità del trattamento (8-19 giorni) e delle minori possibilità di oscillazioni (per i globuli rossi) che si hanno nell'uomo in confronto al ratto albino. Oltre a ciò non è possibile dire, poichè manca ancora ogni esperienza in proposito, se le dosi da noi adoperate siano quelle cui corrisponde nell'organismo la reazione migliore, o se invece si possa, con opportune modificazioni, ottenere risultati di maggiore entità. D'altra parte nell'uomo il miglioramento dello stato generale, del peso corporeo, della cenestesi ecc. è stato, in confronto a quello della crasi sanguigna, molto più spiccato. Inoltre vi sono delle differenze individuali notevoli nelle modalità di risposta al trattamento, differenze dipendenti evidentemente, come per altri farmaci, da fattori vari, tra cui anzitutto le condizioni dei diversi apparati e le capacità reattive degli organi emopoietici. Così ad esempio, nel primo caso, trattandosi di un soggetto affetto da anemia per emor-

ragie da papilloma vescicale, ma per il resto sano ed in discrete condizioni, si è avuta, in seguito al trattamento, una pronta reazione con un evidente miglioramento dell'ematosi e delle condizioni generali. Lo stesso può ripetersi per il bambino affetto da peritonite tubercolare, nel quale il risultato fu addirittura straordinario e certamente non del tutto imputabile ai preparati arsenicali somministrati insieme all'ormone maschile. Invece nel bambino con probabile linfogranuloma maligno l'azione del testosterone, che pure accennò a mostrarsi efficace, fu di certo notevolmente ostacolata dalle forti e continue iperpiressie. La risposta tarda ma tuttavia sensibile presentata dal paziente affetto da atrofia muscolare progressiva potrebbe, fra l'altro, essere riferita ad un ostacolo nell'assorbimento del testosterone da parte di un tessuto muscolare atrofizzato e con irrorazione certamente diminuita. Nel paziente affetto da neoplasia epatica secondaria a cancro gastrico resecato, la reazione piuttosto scarsa e ritardata può essere messa in rapporto con la ridotta funzionalità degli organi emopoietici sicuramente lesi dalla intossicazione neoplastica. Ma in questo caso si può anche pensare che abbiano contribuito ad ostacolare l'azione del testosterone le gravi condizioni epatiche e sopratutto l'alterata funzionalità gastrica. Sono noti infatti i rapporti esistenti fra stomaco ed emopoiesi. E di ciò si è avuta quasi una controprova nell'altro soggetto gastroenterostomizzato ed affetto da anemia per emorragie da ulcera duodenale, ma con funzionalità gastrica abbastanza ben conservata, ove appunto si è ottenuto col propionato di testosterone un deciso miglioramento della crasi sanguigna e delle condizioni generali. Un fatto pure molto significativo in questo senso si è osservato nel paziente affetto da anemia ipocromica con achilia, ove si è visto un contemporaneo miglioramento della crasi sanguigna e della funzionalità gastrica (ritorno della secrezione dell'acido cloridrico che era mancante prima del trattamento).

Nei nostri malati l'aumento dei globuli rossi è stato sempre preceduto ed accompagnato da un lievissimo aumento dei reticolociti (fino al 39 ‰), che iniziatosi dopo alcuni giorni di trattamento si è poi mantenuto fino a qualche giorno dopo la fine della somministrazione dell'ormone maschile.

Quest'ultimo reperto per quanto di modesta entità, ma costante, unito al fatto che negli animali con numero di globuli rossi elevato non si ottengono modificazioni in seguito a trattamento colesterinico: 1) pone in discussione la questione sostenuta per primo da Serono (1915), poi ribadita da Cantieri (1915), da Di Poggio (1928), da Turletti (1934) ecc. che la colesterina non abbia una funzione stimolante sul midollo osseo, ma soltanto un'azione stabilizzante degli elementi cellulari, determinante cioè un aumento della resistenza globulare; 2) contrasta con le vedute di Conti (1939), il quale avendo trovato che il sangue di cavie trattate con testosterone presenta un sensibile aumento del residuo secco, ritiene che l'ormone maschile induca un ispessimento del sangue. Infatti, se così fosse, non si comprenderebbe per quale ragione i reticolociti aumentino, nè perchè il numero dei globuli rossi si accresca soltanto negli animali con valori più bassi. Cioè se la colesterina aumentasse realmente la resistenza globulare e quindi la durata della vita delle emazie con conseguente aumento del loro numero, tale azione si dovrebbe esplicare indifferentemente sia negli animali con numero basso di globuli rossi come in quelli con numero elevato; e se il testosterone determinasse soltanto un ispessimento del sangue non si dovrebbe avere alcuna risposta reticolocitaria. Ora è vero che l'involucro delle emazie (sia esso concepito simile ad una membrana come vuole Pascucci, 1905, o come un reticolo —

una *specie di ragnatela* — secondo la concezione più moderna di Bechhold, 1921) è costituito in gran parte da colesterina, ma questo più che in appoggio dell'ipotesi di un'azione stabilizzante degli elementi cellulari da parte della colesterina potrebbe stare in favore di un'azione favorente, direi meglio stimolante l'emopoiesi come per esempio oggi si ammette (Simon: Farmacologia, pag. 373, U.T.E.T., 1939, Torino) per il ferro, anch'esso elemento costitutivo delle emazie. Che poi la colesterina possa avere anche un'azione antitossica (Morgenroth e Reicher, 1907, Almagià, 1907 ecc.) questo non contrasta con la funzione stimolante sull'emopoiesi, inquantochè si può pensare benissimo trattarsi in tal caso di una combinazione (di una fissazione, come per esempio per la saponina, secondo Serono, 1915) e perciò di una neutralizzazione del veleno circolante.

In conclusione noi riteniamo che la colesterina ed il testosterone anzichè avere una funzione stabilizzante cellulare oppure determinante un'ispessimento degli elementi del sangue, esercitino viceversa un'azione stimolante sugli organi emopoietici, a cui va aggiunta, specie per il testosterone, una potente azione tonicizzante generale, verosimilmente dovuta al miglioramento di tutte le funzioni cellulari (metaboliche, riproduttive, secretive, ecc.) dei vari organi (stomaco ecc.) (1) e sistemi, donde la ripresa delle forze, il miglioramento dell'appetito e della cenestesi, e l'incremento dei valori ponderali.

RIASSUNTO.

Partendo dall'osservazione che i ratti trattati con colesterina e con propionato di testosterone presentavano un colorito roseo più acceso della cute in confronto agli animali trattati con follicolina o con progesterone ed avendo stabilito che tale fenomeno era dovuto ad un aumento dei globuli rossi si è ricercato fino a qual punto l'ormone maschile e la colesterina potessero agire sull'ematosi e se dette sostanze fossero eventualmente utilizzabili nella terapia delle anemie sull'uomo.

Dopo aver stabilito (su 100 animali) che nel ceppo di ratti utilizzato per le esperienze i valori medi normali dei globuli rossi oscillano dai 7 ai 9 milioni e che eccezionalmente qualche esemplare poteva presentare anche valori superiori, sono stati presi 132 ratti adulti, maschi e femmine che sono stati divisi in due gruppi ponendo nel primo gruppo (di 76 animali) i ratti che presentavano un numero di globuli rossi non superiore alla media normale e nel secondo gruppo i rimanenti animali (56), di cui 17 con valori corrispondenti ai valori massimi normali. Gli animali del primo gruppo sono stati castrati e 60 di essi sottoposti a trattamento colesterinico e con propionato di testosterone e 16 tenuti come controlli. I ratti del secondo gruppo: 40 sono stati trattati con colesterina e 16 tenuti come controlli. Negli animali del primo gruppo si è ottenuto col trattamento colesterinico o con propionato di testosterone un costante e considerevole aumento dei globuli rossi e dell'emoglobina accompagnato ad un parallelo incremento dei valori ponderali: nei ratti del secondo gruppo sottoposti a trattamento con colesterina si è ottenuto lo stesso risultato negli animali che presentavano all'inizio del trattamento un numero di globuli rossi corrispondente ai valori medi nor-

(1) Per quanto riguarda la secrezione gastrica dell'ormone testicolare si vedano le ricerche di De Muro e Marconi in corso di stampa.

mali e nessuna modificazione nè a carico dei globuli rossi nè dell'emoglobina in quelli che avevano all'inizio del trattamento un numero di globuli rossi superiore alla media normale. Se ne è dedotto che il testosterone e la colesterina agiscono veramente in maniera stimolante sull'emopoiesi, ma che la loro azione può esplicarsi soltanto entro i confini fisiologici cioè migliorando l'ematosi quando essa risulti ai limiti o al di sotto della normalità e lasciandola invariata nei casi in cui vi sia di già una certa tendenza all'iperglobulia.

Un tentativo di utilizzazione del testosterone nella terapia di anemie secondarie sull'uomo (7 casi) ha dato risultati favorevoli. Nello spazio di 10-15 giorni si sono ottenuti aumenti dei globuli rossi fino ad 1.190.000 accompagnati da aumento dell'emoglobina, dei reticolociti e del peso corporeo. Lo stato generale è apparso egualmente di molto migliorato.

Sulla base di queste ricerche si è concluso che il testosterone e la colesterina esercitino un'azione stimolante sugli organi emopoietici ed abbiano (specie il testosterone) un'azione tonicizzante generale verosimilmente dovuta al miglioramento di tutte le funzioni dei vari organi e sistemi.

BIBLIOGRAFIA.

ALMAGIÀ. R. Acc. Med. di Roma, 28 aprile 1907.
ANTONELLI. Policlinico, Sez. Med., 97, 1914.
BECHHOLD. Münsch. med. Woch., n. 5, 1921.
BLACHER. Biol. gen., *2*, 435, 1926.
BREUER e SEILLER. Arch. exper. Path. u. Pharmak., *50*, 169, 1903.
CANTIERI. Rass. di Clin., Terap. e Riv. di Clin. Med. 1914 e in SERONO: *Funzione biologica e terapeutica della colesterina*, Roma 1915.
CONTI. Ormoni, *1*, 481, 1939.
DEL CASTILLO e PINTO. C. R. Soc. biol., *133*, 740, 1940.
DEL ZOPPO. Clin. Med. It., *68*, 113, 1937.
DI POGGIO. Rass. di Clin., Terapia e Sc. affini, *27*, f. 4, 1928.
FERRARA cit. da DEL ZOPPO. Clin. Med. It., *68*, 113, 1937.
FERRARI. Haematologica, *11*, 421, 1930.
KLEMPERER. Berl. Klin. Woch. pag. 2293, 1908.
ISCOVESCO. C. R. Soc. Biol., I, 324, 404, 548, 675, 1908.
MONGENROTH e REICHER. Berl. Klin. Woch., *38*, 1201, 1907.
MOLTENI. Haematologica, *10*, 517, 1929.
NOVOA. Münch. Med. Woch., *19*, 1030, 1910. Gac. Méd. España, n. 3-4, 1910.
OCARANZA. Rev. Mex. biol., *2*, 219, 1922.
PARISOT. Sem. med., *48*, 574, 1912.
PASCUCCI. Beitr. z. chem. Phys. u. Path., *6*, 11, 1905.
PASSALACQUA. Monit. Ost. e Ginec., pag. 18, 1936.
PRIBRAM. Prag. med. Woch., n. 49, 1908.
RONDINO. VII Riunione della Soc It. di Ost. e Ginec. Napoli 1900.
SERONO. *Funzione biologica e terapeutica della colesterina*. Roma 1915.
SIMON. Farmacologia. U.T.E.T., Torino, 1930.
SIMON J. Am. Assoc., n. 25, 908. Deut. med. Woch., *3*, 122, 1909.
STARKENSTEIN. In Handbuch d. Allgem. Hämatologie di Hirschfeld e Hittmair, Bd. II, T. II, pag. 1410.
SUSTSCHOWA. Arch. Anat. u. Physiol., 97, 1910.
THOMAS e LEBERT. C. R. Acad. Sciences, *155*, 187, 1912.
TRUFFI. Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., *2*, 836, 1927.
TURLETTI. Rass. di Clin., Terap. e Sc. affini, *33*, f. 6, 1934.
VEDDER. Z. ges. exper. Med., *73*, 402, 1930.

II.

Clinica Medica Generale della R. Università di Firenze
Direttore: Prof. Enrico Greppi

Studi sui rapporti fra glicoregolazione e scambi gassosi nei diabetici sotto carico orale di galattosio

Bruno Della Maggiore e Mario Del Dotto

Nel campo dei meccanismi della glicoregolazione meritano di essere studiati alcuni fenomeni di interferenza che si verificano per la somministrazione di più zuccheri contemporaneamente.

Il più noto ed il più studiato di tali fenomeni d'interferenza è il *fenomeno di Weltmann*.

Riprendendo in esame quanto avevano reso noto Folin e Berglound, che la eliminazione urinaria di galattosio è più bassa se invece di 100 gr. di questo solo zucchero si somministrano insieme 100 gr. di galattosio e 100 gr. di glucosio, Weltmann cercò di utilizzare ai fini diagnostici il fenomeno surriferito: nel tentativo di perfezionare la prova di Bauer (galattosuria da carico di galattosio negli epatici) egli dava all'ammalato in un primo tempo 40 gr. di galattosio, ed in un secondo tempo 40 gr. di galattosio più 40 gr. di glucosio, seguendo la galattosuria successiva. Si dice che il fenomeno di Weltmann è positivo se la galattosuria che segue alla somministrazione dei due zuccheri, secondo le norme sopraddette, è inferiore a quella che segue alla somministrazione del solo galattosio; si dice che il f. di Weltmann è negativo se la quantità di zucchero eliminata è uguale o superiore.

Come abbiamo già accennato, il f. di Weltmann è stato preso come motivo di studio nella diagnostica funzionale epatica. Moracchini e Cossu ritengono che per il verificarsi del fenomeno sia necessaria una buona efficenza funzionale epatica; però Fiessinger e Schrumpf, Bloch e Weisz, e del tutto recentemente Martinetti e Della Maggiore (questi ultimi in ricerche fatte con somministrazione anche endovenosa di zuccheri) hanno trovato positivo il f. di Weltmann indifferentemente in soggetti normali ed in soggetti con grave compromissione epatica, perfino in stati avanzati di cirrosi.

Per spiegare il fenomeno in parola Pollak, e con lui Cori, parlano di un minore assorbimento di galattosio, ma il fatto della positività del fenomeno anche con somministrazione endovenosa degli zuccheri (Martinetti e Della Maggiore) infirma questa ipotesi. Anche la eventuale perdita di galattosio con le feci pare da escludersi (Bloch e Weisz). Ricordiamo fra le altre ipotesi quella del Bloch secondo il quale l'aggiunta di glucosio darebbe una migliore

efficenza epatica con più facile utilizzazione del galattosio. Anche per Moracchini e Cossu il glucosio potrebbe considerasi, nel caso specifico, un catalizzatore della cellula epatica per il galattosio. Secondo Fiessinger e Schrumpf il glucosio aumenterebbe la combustione del galattosio nei tessuti in generale: Weltmann stesso pensa che il glucosio « guidi » il galattosio nell'organismo sì da darne una migliore combustione.

Un'ipotesi che si può affacciare (Greppi e Della Maggiore) è che la migliore utilizzazione del galattosio dipenda propriamente dalla interferenza fra galattosio e glucosio sulla regolazione glicemica turbata a mo' di curva dal doppio carico contemporaneo. Secondo De Lucia e Torella la somministrazione di insulina non agirebbe sulla utilizzazione di galattosio; però ricerche sperimentali del Della Maggiore, *fatte in soggetti a fenomeno di Weltmann positivo*, portarono a conclusioni del tutto opposte e cioè a minore galattosuria da carico per azione tempestiva di una certa quantità di insulina. Roe e Schwartzmann concordano con i risultati di De Lucia e Torella, Shellong e Bell trovano che l'insulina influenza la curva di glicemia e di galattosemia ma non la eliminazione di galattosio in maniera apprezzabile; a conclusioni simili arriva Corley. Weltmann, Bloch e Weisz affermano, sulla base delle loro esperienze, che è da escludere la produzione di insulina endogena a spiegare il f. di Weltmann; invece Grafe e Meythaler London e Kotchneff avrebbero dimostrato che effettivamente la somministrazione di galattosio genera produzione di insulina.

La nostra Scuola in più ricerche (Greppi e Della Maggiore, Martinetti, Della Maggiore) è portata a trovare nell'insulina uno dei fattori più importanti, se non addirittura il principale, nel determinismo del fenomeno di Weltmann.

Lo stato di iperglicemia, in accordo con l'idea già espressa dal Pollak, sarebbe uno dei fattori principali per il verificarsi del f. di Weltmann: partendo da simile concetto-base, Greppi e Della Maggiore iniziarono lo studio dei fenomeni di interferenza che il galattosio è capace di produrre nel caso particolare del diabetico iperglicemico. In numerose esperienze fatte con somministrazione sia orale che endovenosa di galattosio, essi trovarono che con notevolissima frequenza la somministrazione di galattosio produceva abbassamento della glucosemia (durante la curva di galattosemia), parallela diminuzione della glicosuria, contrazione della diuresi, e nei casi con acetonuria diminuzione della chetonuria stessa.

La analogia fra quanto esposto sopra ed il fenomeno di Weltmann è oltremodo suggestiva, nel senso che gli autori pensarono di poter riconoscere nelle modificazioni ematiche ed urinarie consecutive a somministrazione di galattosio nel diabetico *un fenomeno di Weltmann sui generis*. Dobbiamo qui ricordare che questi risultati contrastavano, almeno in parte, con quanto aveva trovato Battistini in precedenti ricerche fatte con galattosio in diabetici.

Abbiamo ricordato le ricerche del Della Maggiore che portarono alla riproduzione del f. di Weltmann con somministrazione di insulina. In sostanza, tutti gli Autori vedono nel f. di Weltmann una migliore utilizzazione del galattosio: la nostra scuola pensa che ciò dipenda dalla contemporanea utilizzazione del glucosio secondo il meccanismo elementare dell'iperglicemia e della risposta insulinica corrispondente.

Notevoli come tecnica e come significato sono le osservazioni compiute dal Martinetti nella nostra Clinica (a Siena) sugli scambi respiratori dopo carico singolo o combinato di glucosio e di galattosio, osservazioni intese a documentare per questa via l'idea generica di una migliore utilizzazione del galattosio per opera del glucosio. A questo scopo egli fece delle ricerche in *soggetti normali* con somministrazione ora separata ora combinata di glucosio e galattosio seguendo glicemia, glicosuria, scambi gassosi: per concludere che il f. di Weltmann si deve considerare effettivamente come indice di una reale migliore utilizzazione metabolica del galattosio e del glucosio contemporaneamente introdotti nell'organismo.

Prima di passare a dire delle ricerche vere e proprie che sono lo scopo di questo nostro lavoro, ci dobbiamo soffermare sulle osservazioni preliminari eseguite in alcuni diabetici con somministrazione di glucosio, diabetici sottoposti in secondo tempo alla prova di carico con galattosio: ciò per rispondere al quesito che queste nostre esperienze avrebbero portato, e cioè quali esatte modificazioni del sangue, delle urine e degli scambi respiratori provoca l'introduzione di 50 gr. di glucosio per os nei nostri soggetti diabetici, in confronto con il carico di galattosio.

La dose di 50 gr. di glucosio è quella più comunemente usata nelle prove di carico con glucosio in soggetti normali o patologici: i soggetti medesimi erano presi o dai reparti della Clinica o dal nostro ambulatorio per diabetici ed erano tutti in cura insulinica obbligata, esenti da complicazioni che potessero comunque infirmare l'attendibilità dei risultati delle indagini. Queste, come si comprende, sono state complesse e laboriose specialmente per la molteplicità delle determinazioni che dovevano esser fatte in tempi corrispondenti.

Riassumiamo ora brevemente lo schema seguito per le esperienze, schema che è stato uguale per le due prove da carico:

Ammalato digiuno da almeno 12 ore, in letto a riposo assoluto, in ambiente tranquillo. Dopo mezz'ora di riposo iniziale, si determinano per un periodo di 5 minuti gli scambi respiratori « basali ». Si fa subito dopo il prelievo di sangue per la determinazione della glicemia; indi somministrazione di 50 gr. di glucosio sciolti in 200 cc. di acqua a temperatura ambiente. I vari prelievi per la glicemia vengono ripetuti mezz'ora-un'ora-due ore e tre ore dopo la somministrazione dello zucchero. L'esame degli scambi respiratori viene ripetuto un'ora-due ore e tre ore dopo la somministrazione dello zucchero medesimo. Abbiamo sempre fatto precedere l'esame degli scambi respiratori ai prelievi di sangue allo scopo di evitar le influenze che modificazioni del polso e del respiro, successive talvolta al dolore da puntura, potessero esercitare sui risultati. Al termine delle tre ore si raccoglievano le urine, di queste veniva misurata la quantità, la densità e la glicosuria. Si paragonavano queste cifre con quelle ottenute sulle urine eliminate prima di iniziare la prova. La tecnica per la determinazione della glicemia è stata quella di Bang (micrometodo con prelievo su cartina); per la glicosuria abbiamo seguito la tecnica di Gugliucci. Nello studio degli scambi gassosi ci siamo serviti della tecnica a circuito aperto secondo Dautrebande e Davies. Questa consiste come è noto nella raccolta dell'aria espirata in sacco di Douglas e misurazione successiva con contatore ad acqua. L'analisi dei gas veniva effettuata su campione prelevato dal sacco di Douglas a mezzo della pipetta di Bohr con l'apparecchio di Haldane. L'aria espirata veniva convogliata nel sacco mediante la maschera di Dautrebande ultimo modello, maschera che in genere è benissimo tollerata dal soggetto in esame sia per la leggerezza che per il docile gioco valvolare. Giova ricordare a questo proposito che il paziente prima di essere sottoposto al-

l'esame degli scambi respiratori era stato allenato alla maschera per tre giorni di seguito dai 30 ai 50 minuti per volta.

Facciamo seguire, raccolti in tabella, i dati principali delle nostre ricerche con carico di glucosio in soggetti diabetici.

TABELLA I.

Caso N.	Nome	Età	Tempo dei prelievi	Bilancio degli zuccheri		Scambi respiratori						
				Glicemia ‰	Glicosuria ‰	Frequenza respiro	Volume minuto O e 760 mm.	O^2 %	CO %	O^2 totale minuto	CO_2 totale minuto	Q. R.
1 bis	P. I.	a. 21	digiuno	2,94	35	20	7910	2,24	2,27	177	179	1,01
			½ ora	3,57								
			1 ora	3,70		20	8362	2,35	2,35	196	196	1
			2 ore	3,84		20	7458	2,52	2,54	187	189	1
			3 ore	3,12	45	20	7638	2,45	2,33	187	177	0,95
2 bis	A. R.	a. 30	digiuno	3,39	33	14	6370	4,5	3,55	286	226	0,79
			½ ora	3,92								
			1 ora	4,3[illegible]		12	6700	4,55	3,65	305	245	0,80
			2 ore	4,15		12	6850	3,93	3,66	267	247	0,91
			3 ore	3,73	30	12	6980	3,53	3,07	246	215	0,87
3 bis	A. F.	a. 48	digiuno	1,78	12,5	18	6500	2,94	2,27	191	144	0,77
			½ ora	2,19								
			1 ora	3,33		18	6500	3,36	2,46	218	160	0,73
			2 ore	3,02		18	6100	3,33	2,56	203	158	0,77
			3 ore	2,50	25	16	5890	3,53	3,32	208	195	0,94
4 bis	P. S.	a. 60	digiuno	2,70	20	20	6982	3,03	2,66	211	185	0,87
			½ ora	3,60								
			1 ora	3,65		18	6982	2,74	2,50	191	174	0,91
			2 ore	[illegible],20		20	6832	2,84	2,65	194	181	0,93
			3 ore	2,55	25	20	7300	2,68	2,60	195	189	0,97

Per ciò che riguarda la glicoregolazione i risultati ottenuti sono:

La glicemia ha mostrato il comportamento classico del soggetto diabetico sotto carico di glucosio (curva elevata e protratta). La glicosuria è del pari aumentata. I modesti spostamenti nella quantità di urina eliminata (fa eccezione il caso 2bis) e nelle modificazioni della glicosuria ci fanno ritenere che una buona parte del glucosio somministrato sia stata trattenuta e almeno in parte utilizzata.

Per quello che riguarda gli *scambi respiratori* le modificazioni ottenute sono:

1) Volume respiratorio: mentre rimane invariato nel caso 3bis, aumenta di poco negli altri;

2) CO_2 eliminato: aumenta nei casi 1bis, 2bis e 3bis, non si modifica nel caso 4bis;

3) O_2 assorbito: aumenta nei casi 1bis, 2bis e 3 bis, rimane invariato nel caso 4bis;

4) Quoziente respiratorio: aumenta nei casi 2bis, 3bis, 4bis, rimane stazionario nel caso 1bis.

In conclusione quindi nei nostri pazienti sotto carico di glucosio il Q.R. ha mostrato aumenti più o meno forti, più o meno precoci o tardivi; questi risultati vanno d'accordo con quanto altri (Grafe, Lami) hanno trovato. Non abbiamo riscontrato diminuzioni salvo che lieve nel caso 1bis, come talvolta invece sono state trovate (Grafe, Lami). Non abbiamo insistito ancora nelle ricerche per ampliare la casistica sia perchè queste indagini erano di secondo piano in questo nostro lavoro, sia perchè concordavano, almeno in linea di massima, con quanto è stato trovato da altri autori.

* * *

Passiamo ora a parlare di quelle che invece sono *le ricerche con galattosio*, negli stessi soggetti diabetici, ricerche da noi condotte nel tentativo di portare maggior chiarimento al fenomeno di interferenza fra i due zuccheri, nel caso nostro specifico fra uno zucchero somministrato da noi (galattosio) e l'altro preesistente nel sangue come iperglucosemia diabetica.

La tecnica seguita è stata la seguente: ammalato digiuno da almeno 12 ore, in letto a riposo assoluto, in ambiente tranquillo. Dopo mezz'ora di riposo iniziale si determinano per un periodo di 5 minuti gli scambi respiratori « basali ». Si fa subito dopo il prelievo per la determinazione della glicemia, indi si danno a bere 40 gr. di galattosio sciolti in 200 cc. di acqua. I vari prelievi per la glicemia e la galattosemia sono ripetuti mezz'ora-un'ora due ore e tre ore dopo la somministrazione dello zucchero. L'esame degli scambi respiratori viene ripetuto un'ora, due ore e tre ore dopo somministrazione del galattosio. Abbiamo fatto sempre precedere l'esame degli scambi respiratori ai prelievi di sangue allo scopo di evitare le influenze che modificazioni del polso e del respiro, talvolta successive ai dolore da puntura, potessero esercitare sui risultati. Al termine delle tre ore si raccoglievano le urine; di queste veniva misurata la quantità, la densità e la glicosura. Indi era determinato, con metodo elettivo, il galattosio. Per differenza fra lo zucchero totale ed il galattosio eliminati per le urine si otteneva il glucosio contenuto nelle urine stesse. Si paragonavano queste cifre con quelle ottenute (densità e glucosio ‰) sulle urine eliminate subito prima di iniziare la ricerca.

Per la determinazione della glicemia ci siamo serviti del metodo di Folin-Wu, per la determinazione della galattosemia abbiamo usato il metodo di Battistini Herlistka e Cossu, modificato da Della Maggiore; per la galattosuria la tecnica di Della Maggiore e per la glicosuria la tecnica di Gugliucci.

Nello studio degli scambi gassosi ci siamo attenuti alle stesse norme ed alla stessa tecnica da noi usate nelle ricerche fatte col glucosio.

Prima di passare alla critica dei risultati di questo gruppo di indagini, vogliamo far notare che gli ammalati non hanno mai avuto a lamentare nessun disturbo immediato o mediato; talvolta anzi il malato ha avvertito sensazione subbiettiva di benessere.

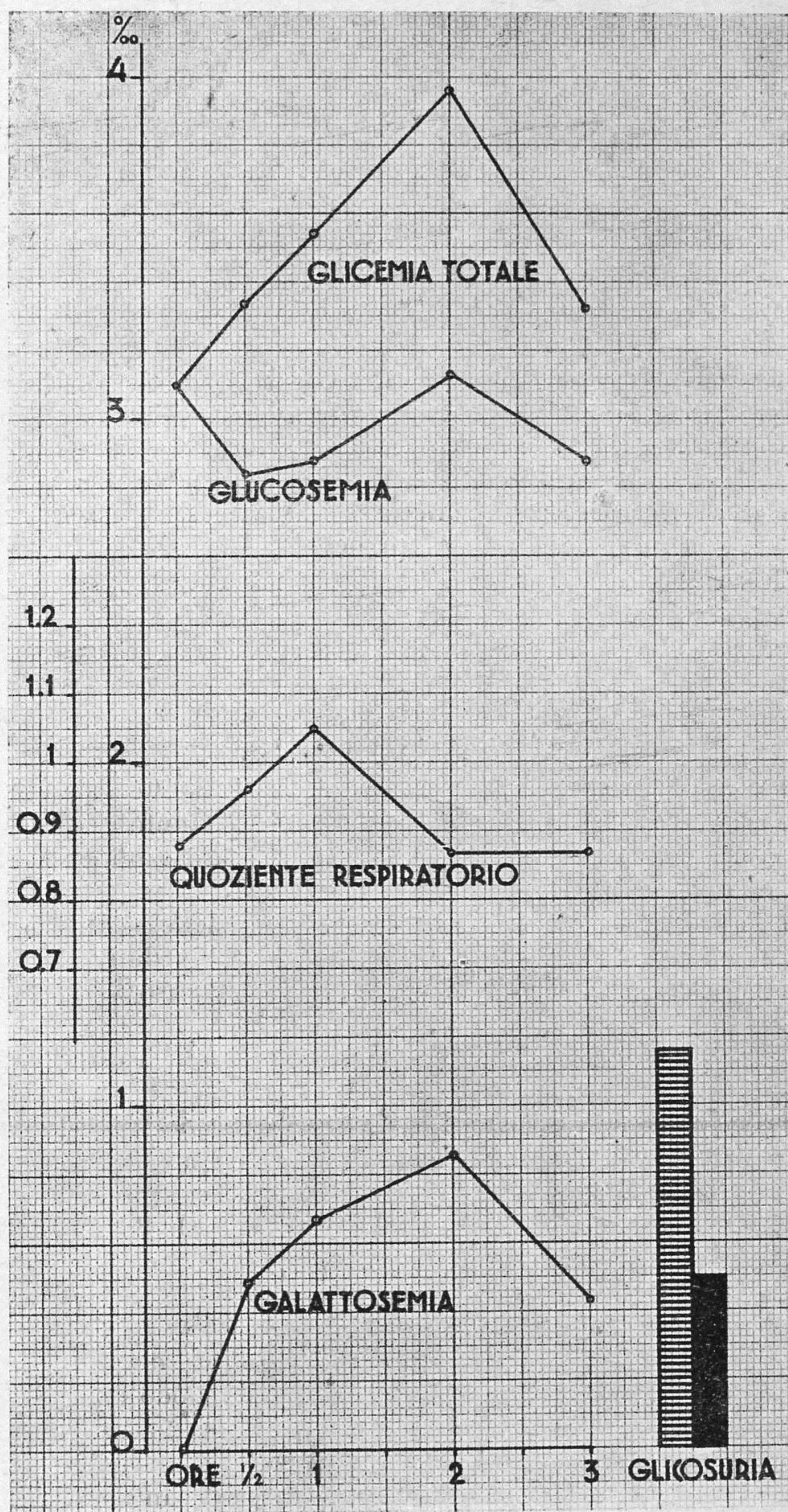
Ecco in tabella riassuntiva i principali risultati ottenuti in queste nostre indagini:

TABELLA II.

Caso n°	Nome	Età	Tempo dei prelievi	Bilancio degli zuccheri					Scambi respiratori						
				Glicemia °/₀₀	Galattosemia °/₀₀	Glucosemia °/₀₀	Glicosuria °/₀₀	Galattosuria gr.	Frequenza respiro	Volume minuto 0° e 760 mm. cc.	O_2 °/₀	CO_2 °/₀	O_2 totale minuto	CO_2 totale minuto	Q. R.
1	I. P.	a. 22	digiuno	3.10	—	3.10	58	—	16	3600	3.56	3.1o	138	114	0.88
			½ ora	3.32	0.48	2.84									
			1 ora	3.53	0.66	2.87			16	3900	3.50	3.68	137	143	1.05
			2 ore	3.97	0.85	3.12			16	3870	4.05	3.47	157	134	0.87
			3 ore	3.32	0.43	2.89	25	2	16	3690	3.71	3.22	137	119	0.87
2	P. I.	a. 21	digiuno	2.76	—	2.76	30		20	8651	2.28	2.37	197	204	1.03
			½ ora	2.76	0.15	2.61									
			1 ora	3.12	0.47	2.65			20	9111	1.97	2.37	179	215	1.20
			2 ore	3.03	0.20	2.83			20	8325	2.31	2.23	192	185	0.96
			3 ore	2.63	0.18	2.45	18	1.25	20	8926	1.95	2.19	174	195	1.14
3	A. S.	a. 54	digiuno	2.38	—	2.38	4.5		20	7609	3.41	2.76	259	210	0.81
			½ ora	2.50	0.12	2.38									
			1 ora	2.43	0.15	2.28			20	8800	3.14	2.93	276	257	0.93
			2 ore	2.30	0.18	2.12			18	8170	3.15	2.82	257	230	0.89
			3 ore	2.25	0.15	2.10	4.5	0.40	18	7860	3.36	2.72	264	213	0.80
4	A. R.	a. 30	digiuno	3.03	—	3.03	14.3		16	7428	4.05	3.35	300	248	0.82
			½ ora	3.22	0.30	2.92									
			1 ora	3.84	0.15	3.69			14	7950	4.92	3.53	391	280	0.72
			2 ore	3.57	0.00	3.57			14	7639	4.27	3.42	326	261	0.80
			3 ore	3.70	0.00	3.70	13.2	0.9	12	7428	4.21	3.11	312	231	0.74
5	A. F.	a. 48	digiuno	1.85	—	1.85	16.5		16	6300	3.47	3.02	216	194	0.87
			½ ora	1.95	0.45	1.50									
			1 ora	2.70	0.90	1.80			18	6500	4.15	3.06	270	199	0.74
			2 ore	2.32	0.25	2.07			16	6150	3.42	3.23	209	197	0.94
			3 ore	2.04	tracce	2.04	11	2.25	16	6000	3.36	2.69	202	161	0.80
6	P. S.	a. 60	digiuno	1.90	—	1.90	7.20		24	6419	3.45	2.55	221	163	0.74
			½ ora	1.92	0.15	1.77									
			1 ora	1.95	0.20	1.75			20	7336	3.72	3.2	272	234	0.86
			2 ore	1.90	0.10	1.80			20	6846	2.98	2.75	203	188	0.92
			3 ore	1.65	tracce	1.62	3.3	0.45	20	6877	3.12	2.55	214	175	0.81

Riassumiamo brevemente dalla tabella i principali dati delle ricerche ottenuti nella *prova da carico con galattosio in soggetti diabetici*:

I. BILANCIO DEGLI ZUCCHERI.

a) nel sangue: 1) *la glicemia totale* (glucosio + galattosio) è aumentata in modo netto nei casi 1-4-5, in modo moderato nel caso 2 e moderatissimo nei casi 3 e 6.

Rappresentazione grafica delle modificazioni indotte dal carico orale di galattosio nel diabetico (caso n. 1).

La colonna a tratteggio esprime la concentrazione ‰ in glucosio dell'urina emessa subito prima dell'inzio della prova; la colonna a tratto intero esprime la concentrazione ‰ in glucosio dell'urina raccolta al termine della prova.

2) *il galattosio* (galattosemia) è comparso in quantità forte nei casi 1-2-5 e in quantità più moderata negli altri. Vogliamo qui rilevare che la galattosemia da somministrazione di detto zucchero nel diabetico è più protratta che nel normale anche se essa raggiunge concentrazioni che non superano, anzi spesso sono al di sotto di quelle che si verificano nel soggetto normale.

3) *il glucosio* (glucosemia) è diminuito ora più ora meno in 5 casi (1-2-3-5-6) con ritorno ai valori di partenza in due casi e permanenza a valori inferiori negli altri tre. Il caso n. 4 ha invece offerto netto aumento del glucosio del sangue.

b) nelle urine: *il glucosio eliminato per lo stato diabetico* è diminuito come concentrazione; e poichè in pari tempo è diminuita la quantità di urina eliminata per ogni minuto ne deriva una reale diminuzione nella perdita di glucosio per le urine.

La quantità di galattosio eliminata, presa in considerazione quale espressione di funzionalità epatica (significato della galattosuria da carico secondo Bauer) si è mantenuta in cifre normali nei casi 2-3-4-6, fu in cifre subnormali nei casi 1-5.

II. Scambi gassosi.

a) *Volume respiratorio*: è aumentato in 5 casi (1-2-3-4-6) sebbene in misura moderata. L'aumento massimo si verifica in genere alla prima ora; rimane invariato nel caso n. 5.

b) *CO_2 eliminato*: è aumentato in 4 casi (1-3-4-6), diminuito in due (2-5). L'aumento massimo nell'eliminazione si è raggiunto al primo prelievo.

c) *O_2 assorbito*: è aumentato in tutti i casi, verificandosi l'aumento più forte in genere alla prima ora.

d) *Quoziente respiratorio*: come risultante delle modificazioni sopra dette il Q. R. subisce netto aumento in 4 casi (1-2-3-6), diminuzione nel caso 4 e spostamento lieve, piuttosto in diminuzione, nel caso n. 5. Queste variazioni sono di norma tutte più forti alla prima ora.

Prima di passare a considerare i risultati di queste ricerche per concludere, affermativamente o meno, se gli aumenti del Q. R. siano da interpretarsi come espressione di una migliorata utilizzazione degli zuccheri (aumento che d'altronde nelle nostre ricerche è parallelo ad un abbassamento dello zucchero del sangue) dobbiamo chiederci se in questi soggetti, e nelle condizioni dell'esperimento si possano avere modificazioni del Q. R. per cause diverse dalla migliorata utilizzazione degli zuccheri.

Sappiamo che il Q. R. può aumentare soprattutto per tre cause e cioè 1) per acidosi, 2) per iperventilazione, 3) per azione della febbre.

Ricerche sperimentali di Campbell e Maltby hanno dimostrato che il glucosio ed il galattosio non spostano il pH ematico di modo che non si avrebbe nessuna interferenza nel senso qui inteso sul Q. R.; d'altronde nelle nostre ricerche abbiamo escluso i soggetti in acidosi. Non solo, ma precedenti e citate ricerche di Greppi e Della Maggiore hanno messo in risalto che nel diabetico sotto galattosio si ha, fra gli altri fenomeni, una diminuzione della chetosi.

Nei pazienti da noi esaminati abbiamo avuto cura di evitare il fenomeno di iperventilazione consecutiva alla fatica da maschera sia mercè la scelta di una maschera a scarsa inerzia, sia allenando il paziente.

Non possiamo considerare il fattore febbre perchè tutti i nostri ammalati erano apirettici.

L'interesse precipuo di queste ricerche, come abbiamo più volte detto e come appare logico, risiede nei rapporti cronologici che appaiono fra le variazioni parallele dello zucchero del sangue e del Q. R.

Vediamo infatti che alla diminuzione del valore glucosemico corrisponde l'innalzamento del Q. R. (casi 1-2-3-6); all'opposto nel caso 4 in cui si ebbe innalzamento del valore glucosemico, si notò corrispondentemente l'abbassamento del Q. R. Il caso 4, come abbiamo detto, ha dato risposta negativa al carico di galattosio secondo la figura biochimica presentata da Greppi e Della Maggiore, ed è perciò più istruttivo il fatto che il Q. R. sia diminuito col salire della glucosemia, conferma indiretta dei risultati dei precedenti casi. Nel caso 3 le modificazioni zuccheremiche e del Q. R. sono oltremodo modeste, in ogni modo anche qui all'abbassamento della glucosemia corrisponde un innalzamento del Q. R. Il caso 5 sembra sottrarsi a quanto abbiamo trovato nei precedenti; infatti il Q. R. si abbassa alla prima ora malgrado l'abbassamento (d'altronde minimo) della glucosemia e sale alla seconda ora malgrado l'innalzamento della glucosemia stessa. In breve possiamo dire di aver trovato con grandissima frequenza un rapporto parallelo fra abbassamento della glucosemia e innalzamento del Q. R.

Nell'insieme i risultati di queste nostre indagini confermano ed assicurano come figura metabolica i risultati delle prime indagini sui diabetici fatte da Greppi e Della Maggiore. In particolar modo lo studio degli scambi respiratori, abbinato allo studio delle variazioni glicemiche e glicosuriche, ci sembra porti un più solido contributo alla interpretazione dei fenomeni: vediamo infatti aumento netto del Q. R. in corrispondenza dell'abbassamento della iperglicemia diabetica per effetto del galattosio. Ci sembra quindi di poter concludere che l'innalzamento del Q.R. dipende dall'aumentata utilizzazione degli zuccheri e più precisamente del glucosio. Questa nostra opinione collima con quanto Greppi e Della Maggiore avevano già sostenuto cioè che il galattosio sia capace di agire sulla particolare iperglicemia del diabetico in senso antiglucosemico (risposta insulinica?), determinando per conseguenza un miglioramento nel metabolismo dello zucchero dei tessuti; la diminuzione della glucosemia, la diminuzione della glicosuria e della chetosi ricevono in verità un significato più chiaro e preciso dalle modificazioni che parallelamente si verificano negli scambi gassosi e nel quoziente respiratorio.

RIASSUNTO.

Dopo ricerche preliminari sulle modificazioni degli scambi respiratori prodotte dalla somministazione di glucosio nei diabetici, gli autori riprendendo in studio la particolare azione esplicata dal galattosio somministrato per bocca nei diabetici stessi, hanno fatto esperienze nelle quali hanno seguito contemporaneamente il bilancio degli zuccheri (glicemia totale, galattosemia, glucosemia, glicosuria e galattosuria) e gli scambi respiratori sotto carico di galattosio.

I risultati di queste loro indagini da un lato confermano precedenti ricerche che avevano dimostrata l'azione antiiperglicemica, antiglicosurica e anti-

chetogena del galattosio nei diabetici e dall'altro portano un ulteriore contributo probativo al concetto della migliore utilizzazione del glucosio per effetto del galattosio, dati gli stretti rapporti messi in evidenza fra aumento del Q. R. e abbassamento del glucosio del sangue.

BIBLIOGRAFIA

ACHARD e BINET. C.R.S.B., 1922, LIII, 87.
ADLER e ISAAC. Z. f. Physiol. Chem., 1921, CXV.
ARCQ J. Rev. Belge Sc. Méd., 1931, 3, 860.
BARONE e COSTA. La Clin. Med. Italiana, 1937, LVIII, 9.
BATTISTINI G. Arch. Sc. Mediche, 1934.
BATTISTINI, HERLSTKA e COSSU. Bioch. Zeit., 1933.
BAUER. Wien. Med. Wschr., 1906.
BARCROFT J. Lancet, 1920, 2, 485.
BELL. Bioch. J., 1936, 30.
BEST e TAYLOR. *The Physiological basis of Medical Practice*, London, 1939, Baillière Tindall & Cox.
BISCHOFF-HIESTERMANN. Monatschr. f. Kinderh, 1930, 46.
BACCO. J. Biol. Chem., 1928, 79.
BLOCH e WEISZ. Z. f. Klin. Med., 1929, CLI, 71.
BOLLMAN FRANK e POWER. Am. J. Physiol., 1935, III, 483.
BORNSTEIN e HOLM. Bioch. Zeitsch., 1922, 130, 209.
CAMPBELL e MALTBY. J. Clin. Invest., 1928, 6, 303.
CAMPBELL e SOSKIN. J. Clin. Invest., 1928, 6, 291.
CARPENTER T. Am. J. Physiol., 1931, 97, 509.
CARPENTER T. J. Nutrition, 1936, 11, 7.
CARPENTER e LEE. Am. J. Physiol, 1932, 102, 659.
CEDRANGOLO F. Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 1933, 8, 763.
CLARK e MURLIN. J. Nutrition, 1936, 12, 469.
CORI. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 1926.
ID. Ibidem, 1928, 25.
CORLEY. J. of Bioch. Chem., 1927, 1, 74.
ID. J. of Bioch. Chem., 1928.
COSSU B. La Med. Contemporanea, 1936, 11, 12.
DAUTREBANDE L. *Les Echanges respiratoires*. Presse Univ. de France, 1930.
ID. Revue Méd. Louvain, 1938, 10, 2.
DAUTREBANDE e DAVIES. Bull. Academ. Méd. Belgique, 1932, 1, 4.
DE LUCIA e CEDRANGOLO. Arch. Sc. Biologiche, 1935, 21, 361.
DE LUCIA e TORELLA. La Clin. Med. Italiana, 1934, 12.
ID ID. Arch Sc. Biologiche, 1932, 5.
DELLA MAGGIORE B. Archivio Ricambio, 1935, III, 3.
ID. Archivio Ricambio, 1936, IV, 3.
ID. Diagnostica Tecn. Laboratorio, 1936, 4.
ID. La Clinica, 1936, II, 8.
ID. Policlinico, Sez. Med., 1937, XLIV.
ID. Rass. Fisiopat. Clin. Terapeutica, 1939, XI, 5.
ID. Clinica Med. Italiana, 1939, LXX, 3-4.
ID. Riv. Clin. Medica, 1039, XL, II.
DEUEL, GULICK e BUTTS. J. Biol. Chem., 1932, 98, 333.
ID. J. Biol. Chem., 1931, 92.
DEUEL, MAC KAY, JEWEL, GULICK e GRUNEWALD. J. Biol. Chem., 1932, 301, 101.
DOUGLAS e PRISTLEY. J. of Physiol., 1924, 59. 30.
EDWARDS, MARGARIA e DILL. Am. J. Physiol., 1934, 108, 203.
FIESSINGER e MARTINETTI. C. R. S. B., 1934, CXVII, 1108.
FIESSINGER e SCHBUMPF. Journ. Physiol. Pathol. Générale, 1932, XXX, 2.
FOLIN e BERGLOUND. J. of Biol. Chem., 1922, 51, 215.
FORSTER. J. of Biol. Chem., 1923, 55.

GRAFE e MEYTHALER. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm., 1928, 131.
GREPPI e DELLA MAGGIORE. Min. Medica, 1939, XXX, 10.
ID. Min. Medica, 1939, XX, 35.
GUALDI e DE LIPSIS. Riv. Pat. Sperimentale, 1929, 4, 31.
GUGLIUCCI A. La Riforma Medica, 1936, I.
ID. Folia Medica, 1937, XXIII.
HALDANE e PRIESTLEY. Respiration. Rale Univ. Press, 1935.
HALDANE MEAKINS e PRIESTLEY. J. Physiol., 1919, 52, 433.
HARDING, GRANT e GLAISSTER. Bioch. J., 1934, 28, 257.
HARNAPP G. O.Dtsch. med. Wschr., 1936, LXXII, 21.
HENDERSON P. *Adventures in respiration*. Baltimore, 1938.
ISHIMORI. Biol. Zeit., 1913, 48, 332.
KANSAY P. Japan J. Gastroenterol., 1936, 8, 136.
KOSTERLITZ e WEDLER. Z. exper. Med., 1933, 87, 411.
KOSTER, COLLENS e GOLZIEHER. Am. J. Surg., 1930, 8, 970.
LAMI G. *La regolazione del ricambio energetico*. Ed. Cultura Medica, Roma, 1934.
LOMBROSO e DI FRISCO. Arch. Intern. Pharmacodynamie, 1932, 45, 50.
LONDON e KOTCHNEFF. Proc. exper. Biol. a. Med., 1931, 28.
MAC KAY, BERGMANN e BARNES. Am. J. Physiol., 1935, 112.
MARGARIA R. *Chimica e fisica-chimica fisiologica*. Hoepli 1936.
MARTINETTI R. Riv. Patol. Speriment., 1936. 4, 256.
ID. Archivio Ricambio, 1939, 3. VII.
MARTINETTI e DELLA MAGGIORE. Policlinico, Sez. Med., 1939, XLVI.
MARTINETTI e NOGARÈDE. Archivio Ricambio, 1936. III
MASSA M. Giorn. di Clin. Med., 1929, II.
MASSA e MAUGERI. Min. Med. 1933, 24, 25.
MEAKINS J. C. e DAVIES H. W. *Respiratory function in disease*. London 1925.
MORACCHINI e COSSU. Giorn. R. Accad. Med. di Torino, 1931, IV.
MOSSO A. Arch. Ital. Biol., 1904, 138, 41.
ID. Ibidem, 1904, 1, 42.
ID. Ibidem, 1905, 209, 43.
PARSONS e PUPILLI. *Fondamenti di chimica biologica*. Ed. Ist. Sieroterap. Milanese, 1937.
PETERS e VAN SLYKE. *Quantitative Clin. Chem.*, London, 1931.
POLLAK e SELINGER. Ztschr. f. Klin. Med., 1931, CXVII, 476.
POLLAK e FEHÉR. Arch. Exper. Path. Pharmakol., 1933, 172, 407.
RABINOWITCH J. M. Journ. Clin. Investig, 1926, 2, 457.
RICHARDSON H. B. Physiol. Rew., 1929, 9, 61.
ROE e COWGILL. Am. J. Physiol., 1935, III, 530.
ROE, GILMAN e COWGILL. Am. J. Physiol., 1935, 110, 531.
ROE e SCHWARTZMANN. J. of Biol. Chem., 1932, 96.
RONDONI P. *Biochimica*. U.T.E.T., 1935.
SHAY, SCHELLONG e BELL. Arch of Intern. Med., 1931, 47.
SCHRUMPF A. Z. f. Clin. Med., 1935, 128.
WELTMANN. Wien. Klin. Wschr., 1930, 43, 1301.
ID. Ibidem, 1929, 1, 38.
WILHELMY C. M. Physiol. Rew., 1935, 15, 202.
WIERZUCHOWSKI. Compt. Rend. Soc. e Biol., 1930, 103.
ID. Biochem. Ztschr, 1931, 230.
WIERZUCHOWSCKI, FISZEL e SEKURACKI. Compt. Rend. Soc. Biol., 1934, 117, 909.

Roma, 1941 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier. C. FRUGONI, dir. — A. POZZI, resp.

Volume XLVIII Roma, 1° Dicembre 1941 - XX Num. 12 (fine).

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

PREZZI D'ABBONAMENTO ANNUO AL « POLICLINICO » PER L'ANNO 1942

Singoli:	Italia	Estero	Cumulativi:	Italia	Estero
(1) ALLA SOLA SEZIONE PRATICA (settimanale)	L. 90 —	L. 135	(2) ALLE DUE SEZIONI (pratica e medica) . .	L. 140	L. 195
(1-a) ALLA SOLA SEZIONE MEDICA (mensile) .	L. 65 —	L. 75	(3) ALLE DUE SEZIONI (pratica e chirurgica)	L. 140	L. 195
(1-b) ALLA SOLA SEZIONE CHIRURGICA (mensile)	L. 65 —	L. 76	(4) ALLE TRE SEZIONI (prat., med. e chir.)	L. 185	L. 260

Un numero separato della SEZIONE MEDICA o della CHIRURGICA L. 6,50; della PRATICA L. 4,50

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA

Direttore: Prof. CESARE FRUGONI

Comportamento della protidemia nella granulopenia da iniezione di lipoidi splenici.

Dott. ARMANDO GUARNASCHELLI-RAGGIO - Dott. MARIA GAETANO (*)

Esula dalle nostre intenzioni accennare alla complessa e dibattuta questione della genesi delle proteine plasmatiche, problema che a tutt'oggi — nonostante innumerevoli ricerche — rimane insoluto.

Ci limitiamo perciò a ricordare che delle numerose teorie emesse è l'epatica, per quanto non esente anch'essa da numerose e serie obbiezioni, quella che raccoglie i maggiori consensi.

Recentemente è stata caldeggiata l'ipotesi della genesi midollare dei protidi ematici, ipotesi in un certo senso figlia della tramontata teoria della loro genesi dagli organi emopoietici. Secondo questa nuova concezione, che non ha tardato a corredarsi di numerose osservazioni cliniche, la formazione delle proteine del plasma rientra — almeno in parte — nel quadro delle attività del midollo osseo, per alcuni autori del midollo in toto, per altri solo di determinati tessuti del midollo (reticolo-endoteliale, mieloide, ecc.).

Come abbiamo già detto la teoria midollare si basa sopratutto su dati clinici, consistenti nell'osservazione di modificazioni del tenore protidico del sangue in rapporto ad alterazioni dell'attività midollare e sono i casi di mie-

(*) Il lavoro spetta in parti eguali ai due autori (C. FRUGONI).
Gli autori ringraziano il Prof. M. Coppo che consigliò le presenti ricerche.

loma multiplo quelli che maggiormente si sono prestati, poichè tale malattia costantemente si accompagna, oltre che alla comparsa di un particolare protide (corpo di Bence-Jones, ad una spiccata iperglobulinemia. Un'altra conferma alla teoria è data — secondo Gsell (4) — dallo studio della malattia di Nicolàs e Favre, nella quale all'iperprotidemia ed all'iperglobulinemia corrisponde al puntato sternale un'iperplasia dei tessuti reticolo-endoteliale e leucopoietico.

Tuttavia obbiezione di capitale importanza rimane sempre quella che numerosissime sono le emopatie che decorrono disgiunte da alterazioni della protidemia.

Scarsissime sono invece le ricerche sperimentali, data la difficoltà di influire direttamente ed esclusivamente sul midollo osseo, ed ancor più su di una sola delle sue attività. Ricordiamo le ricerche di Dalla Volta (3), che in cani, resi con plasmaferesi ipoprotidemici ed oligoplasmatici, riscontrò in seguito ad irradiazioni con dosi eccitanti del midollo osseo aumento delle albumine e diminuzione delle globuline e con dosi distruttive il contrario.

Dal canto nostro abbiamo ritenuto interessante portare un contributo sperimentale all'argomento studiando il comportamento delle frazioni proteiche del plasma in rapporto ad una delle attività midollari, più precisamente all'attività mieloide, partendo dai risultati ottenuti in questo senso nella nostra Clinica da Torrioli e collaboratori (8-9) con l'introduzione endovenosa di lipoidi di milza.

Che la milza eserciti una influenza inibente sull'attività midollare è cosa nota da tempo. Tra i primi a segnalare questa azione fu Hirschfeld, che osservò modificazioni istologiche del midollo consecutive alla splenectomia. Successivamente Rosenow vide il nucleinato di sodio in cani splenectomizzati esplicare un'azione più intensa grazie all'iperplasia mieloide che si riscontra in tali animali.

Infine Bock e Frenzel (1) riuscirono a studiare nei conigli gli effetti dell'ipersplenia sperimentale sull'attività midollare, impedendo — mediante un particolare intervento chirurgico — al sangue splenico di attraversare il filtro epatico. Ne risultò una diminuzione abbastanza intensa e durevole (7-10 settimane) degli eritrociti, dei reticulociti e delle piastrine. Da sottolineare particolarmente è il fatto che tanto per durata che per intensità l'azione fu più spiccata a carico dei leucociti e delle piastrine e che la leucopenia fu il risultato di una granulocitopenia, poichè i linfociti mostrarono — anche in senso assoluto — un modico aumento. Queste alterazioni del sangue periferico erano l'espressione di una modificata attività midollare, infatti la somministrazione di preparati acceleranti la leucopoiesi fu seguita negli animali operati da leucocitosi modica e in ogni caso nettamente inferiore a quella presentata dai controlli.

D'altra parte, se i rapporti fra milza e midollo osseo non sono ormai più oggetto di controversia, non è ancora noto come la milza influenzi l'attività midollare. Dai più si ritiene che ciò avenga per via ormonale, e a questo concetto si associano Bock e Frenzel, i quali pensano che questa correlazione sia controllata dal fegato, tuttavia tutti i tentativi eseguiti con i vari ormoni splenici sono falliti. Le ricerche di Torrioli e collaboratori (8-9) — confermate da Sorce (7) — permettono invece oggi di pensare che la sostanza inibente l'attività del midollo osseo, e più precisamente l'attività mieloide, sia contenuta nella frazione lipoide del tessuto splenico, frazione che agirebbe diretta-

mente sulle cellule staminali reticolo-istiocitarie inibendone l'indirizzo citoevolutivo mieloide.

Tralasciamo per brevità di descrivere il metodo di estrazione di Torrioli, rimandando senz'altro al suo lavoro (9); ricordiamo solo che in definitiva si ottiene una emulsione in soluzione fisiologica delle sostanze lipoidi della milza.

Parimenti ci asteniamo dall'esporre la tecnica usata per la determinazione delle frazioni proteiche del plasma, essendo quella nota di Howe (5) secondo Cipriani e Cionini (2).

Per le nostre esperienze ci siamo serviti di otto conigli adulti del peso di K. 2-3: di questi animali tre furono tenuti come controllo, gli altri cinque ricevettero, a giorni alterni, un'iniezione endovenosa (vena marginale dell'orecchio) di 10 cc. di lipoidi di milza.

A tutti gli animali preventivamente si determinarono le frazioni proteiche del plasma, e in seguito questa determinazione venne ripetuta regolarmente nei singoli animali ogni 10 giorni, cioè nei trattati ogni 5 iniezioni. Ogni prelevamento consistente in circa 10 cc. di sangue, fornito dalla vena marginale dell'orecchio, venne eseguito dopo un digiuno di almeno 12 h. e contemporaneamente ad una conta e ad una formula leucocitaria.

Durante tutto il periodo dell'esperimento (80 giorni) i conigli furono tenuti ad alimentazione completa e a volontà.

Al termine dell'esperienza, cioè negli animali trattati dopo 40 iniezioni endovenose, pari a 400 cc. di emulsione di lipoidi lienali, i conigli vennero sacrificati e a tutti fu eseguito uno striscio ed una sezione istiologica del midollo femorale.

Nella tabella riportiamo i risultati ottenuti; a questo proposito facciamo notare che pur avendo determinato singolarmente le frazioni globuliniche (fibrinogeno, euglobulina, pseudo-globulina I e II) diamo solo il valore totale delle globuline, perchè le variazioni osservate a carico delle singole frazioni — benchè talvolta abbastanza notevoli — sono prive di ogni significato per la loro grande irregolarità. Abbiamo invece ritenuto utile calcolare il valore % rispetto alle proteine totali di una delle due frazioni proteiche (albumine), cioè calcolare il valore della frazione albuminoidea rispetto a quello delle proteine totali quando quest'ultimo si ponga eguale a 100, sembrandoci questo dato rendere conto delle oscillazioni di concentrazione osservate a carico delle due frazioni proteiche meglio del rapporto albumine-globuline.

Dall'esame dei dati riportati risulta innanzi tutto che la somministrazione endovenosa, anche protratta, di lipoidi splenici è abbastanza ben tollerata, poichè nessun animale morì durante l'esperienza e nemmeno presentò manifestazioni patologiche degne di rilievo. Tuttavia il trattamento non è del tutto indifferente, infatti, se si osservano i dati riguardanti il peso, si nota che tutti gli animali trattati presentarono una diminuzione ponderale del 10-20 %, mentre negli animali controllo questa diminuzione fu meno marcata (coniglio 49) o mancò del tutto (coniglio 45 e 32).

I dati riguardanti il numero dei leucociti e la formula leucocitaria mostrano poi che in tutti i conigli sottoposti al trattamento vi fu inibizione della leucopoiesi, e più precisamente della granulocitopoiesi, inibizione, che — stando ai valori della leucocitosi — si iniziò dopo 10-15 iniezioni, mentre la granulocitopenia o si instaurò contemporaneamente (coniglio 50 e 57) o fu ancora più precoce della leucopenia (coniglio 24, 34 e 68). A questo proposito

TABELLA

Giorno	Peso in grammi	Variazione % del peso	Proteine totali g. %	Albumine g. %	Val. % delle albumine rispetto alle proteine totali	Globuline %	Alb./Glob.	Leucociti per mmc.	Formula leucocitaria	
									Polinucleati	Mononucleati
				Animali trattati						
1) *Coniglio* 24 *maschio*: Reperto istologico: inibizione mieloide ++										
0	2.400	—	4.335	3.132	72,2	1 203	2,60	12.000	72	28
10	2.260	— 6	4.524	3.035	67,0	1.489	2,03	10.900	40	60
20	2.180	— 9	4.753	3.036	65,9	1.717	1,76	14 000	61	39
30	1.920	— 20	5.028	3.566	70,9	1.462	2,43	9.600	64	36
40	1.900	— 20	4.771	3.417	71,6	1.354	2,52	5.000	60	40
50	2.100	— 12	4.064	2.520	61,9	1.544	1,63	5.600	50	50
60	2.000	— 16	4.782	3.455	72,2	1.327	2,60	5.500	45	55
70	2.150	— 10	4.118	2.791	67,7	1.327	2,10	5.800	42	58
80	2.150	— 10	4.118	2.818	68,4	1.300	2,16	5.850	55	45
2) *Coniglio* 57 *femmina*: Reperto istologico: inibizione mieloide ++										
0	3.100		4.717	3.427	72,6	1.290	2,61	9.800	65	35
10	3.050	— 1	4.798	3.501	73,1	1.297	2,78	11.000	63	37
20	3.050	— 1	4.839	3.290	68,2	1.549	2,12	6.400	45	55
30	2.700	— 13	4.590	3.468	75,5	1.122	3,09	6.000	42	58
40	2.950	— 5	5.234	3.403	65,0	1.831	1,85	5.800	42	58
50	2.800	— 9	4.075	3.019	74,0	1.056	2,85	7.000	60	40
60	2.800	— 9	4.661	3.052	65,4	1.609	1,89	6.500	60	40
70	2.750	— 11	4.877	3.794	77,8	1.083	3,50	6.200	58	42
80	2.900	— 6	4.334	2.655	61,2	1.679	1,58	6.300	60	40
3) *Coniglio* 34 *maschio*: Reperto istologico: inibizione mieloide +										
0	2.700	—	5.793	3.856	66,5	1.937	1,98	7.900	70	30
10	2.650	— 2	5.159	4.097	79,3	1.062	3,85	9.000	71	29
20	2.600	— 4	6.384	4.306	67,4	2.078	2,09	10.400	45	55
30	2.700	0	5.078	3.967	78,1	1.111	3,57	5.800	50	50
40	2.400	— 11	4.172	3.197	76,6	0.975	3,29	5.800	35	65
50	2.600	— 4	4.650	3.599	77,3	1.051	3,42	7.000	49	51
60	2.540	— 6	4.215	2.856	67,7	1.359	2,10	6.500	42	58
70	2.570	— 5	5.203	3.789	72,8	1.414	2,69	5.900	41	59
80	2.300	— 15	4.524	3.035	67,0	1 489	2,03	5.000	51	49
4) *Coniglio* 68 *maschio*: Reperto istologico: inibizione mieloide +										
0	2 000	—	4.796	3.208	66,8	1.588	2,02	9.400	75	25
10	1.900	— 5	3.955	2.856	72,2	1.099	2,59	9.800	71	29
20	1.820	— 9	3.598	2.530	70,3	1.068	2,36	12.000	60	40
30	1.750	— 12	3.641	2.953	81,1	0.688	4,29	7.000	56	44
40	1.650	— 17	4.065	2.992	73,6	1.073	2,78	5.200	50	50
50	1.750	— 12	4.665	3.148	67,4	1.517	2,07	5.500	51	49
60	1.700	— 15	4.329	2.997	69,2	1.332	2,25	6.000	40	60
70	1.650	— 17	4.345	3.435	79,2	0.910	3,77	5.300	42	58
80	1.800	— 10	4.349	3.417	78,5	0.932	3,66	6.100	59	41

Segue: TABELLA

Giorno	Peso in grammi	Variazione % del peso	Proteine totali gr. %	Albumine gr. %	Val. % delle albumine rispetto alle proteine totali	Globuline %	Alb./Glob.	Leucociti per mmc.	Formula leucocitaria: Polinucleati	Formula leucocitaria: Mononucleati
5) *Coniglio* 50 *maschio*: Reperto istologico: inibizione mieloide ±										
0	2.750	—	4.47	3.875	78,3	1.072	3.61	9.000	72	28
10	2.700	— 2	5.262	4.075	77,4	1.187	3,43	9.900	80	20
20	2.570	— 6	4.944	3.077	62,2	1.867	1,64	10.000	68	32
30	2.550	— 7	4.472	2.591	57,9	1.881	1,37	6.100	58	42
40	2.550	— 7	4.049	2.345	57,9	1.704	1,37	5.000	50	50
50	2.300	— 16	4 387	3.444	78,5	0 943	3,65	6.300	52	48
60	2.400	— 13	5.301	3.449	65,0	1.859	1,85	6.000	55	45
70	2.500	— 9	4.065	2.292	73,6	1.073	2,78	5.500	60	40
80	2.300	— 16	4.064	2.520	62,0	1.544	1,63	6.000	55	45
ANIMALI CONTROLLO										
6) *Coniglio* 49 *maschio*: Reperto istologico: normale										
0	2.600	—	5.438	3.422	62,9	2.016	1,69	7.000	60	40
10	2.300	— 11	4 520	2.905	64,2	1.615	1,79	8.200	72	28
20	2.130	— 18	5.501	2.737	49,7	2.764	0,99	10.400	60	40
30	1.920	— 26	4.747	3.062	64,5	1.685	1,81	10.500	70	30
40	2.150	— 17	4.444	2.872	64,6	1.572	1,82	8.900	73	27
50	2.470	— 5	4.487	2.249	50,1	2.238	1,00	9.000	72	28
60	2.400	— 8	5.472	2.872	52,4	2.600	1,10	9.400	70	30
70	2.350	— 9	4.442	3.057	68,8	1.385	2,20	8.800	72	28
80	2.500	— 4	5.094	3.508	68,8	1.586	2,21	8.000	74	26
7) *Coniglio* 45 *maschio*: Reperto istologico: normale										
0	2.100	—	4.388	3.099	70,6	1.289	2,40	9.000	71	29
10	2.100	0	4.232	3.116	73,6	1.116	2,79	8.100	64	36
20	2.150	+ 2	3.901	2.818	72,2	1.083	2,60	9.000	70	30
30	2.200	+ 5	3.734	2.818	75,4	0.916	3,07	9 200	67	33
40	2.150	+ 2	4.167	2.998	71,9	1.169	2,56	9.000	70	30
50	2.240	+ 6	4 530	3.241	71,5	1.289	2,51	8.800	65	35
60	2.100	0	4.877	3.745	76,7	1.132	3,30	9.000	60	40
70	2.200	+ 5	5.136	3.532	68,7	1.604	2,20	8.100	62	38
80	2.070	— 1	4.247	2.904	68,3	1.343	2,16	9.300	65	35
8) *Coniglio* 32 *femmina*: Reperto istologico: normale										
0	2.300	—	4.247	2.904	68,3	1.343	2,16	8.600	79	21
10	2.300	0	6.344	3.417	53,8	2.927	1,16	9.150	74	26
20	2.400	+ 4	5.829	3.969	68,0	1.860	2,13	15.000	50	50
30	2.150	— 7	4.915	2.450	49,8	2.465	0,99	10.100	80	20
40	2.350	+ 2	4.230	2 764	65,3	1.466	1,81	9.800	72	28
50	2.400	+ 4	5.223	2.791	53,4	2.422	1,15	8.800	63	37
60	2.200	— 4	4.470	2.791	62,4	1.679	1,66	9.300	60	40
70	2.200	— 4	4.606	2.547	55,2	2.059	1,23	8.000	71	29
80	2.300	0	4 915	2.450	49,8	2.465	0,99	8.500	75	25

è da notare che mentre al termine dell'esperimento, cioè dopo 80 giorni, non si osserva alcuna tendenza ad un ritorno alla norma dei valori della leucocitosi, si ha invece in tutti gli animali e in particolare nel coniglio 57 una tendenza alla normalizzazione della formula leucocitaria.

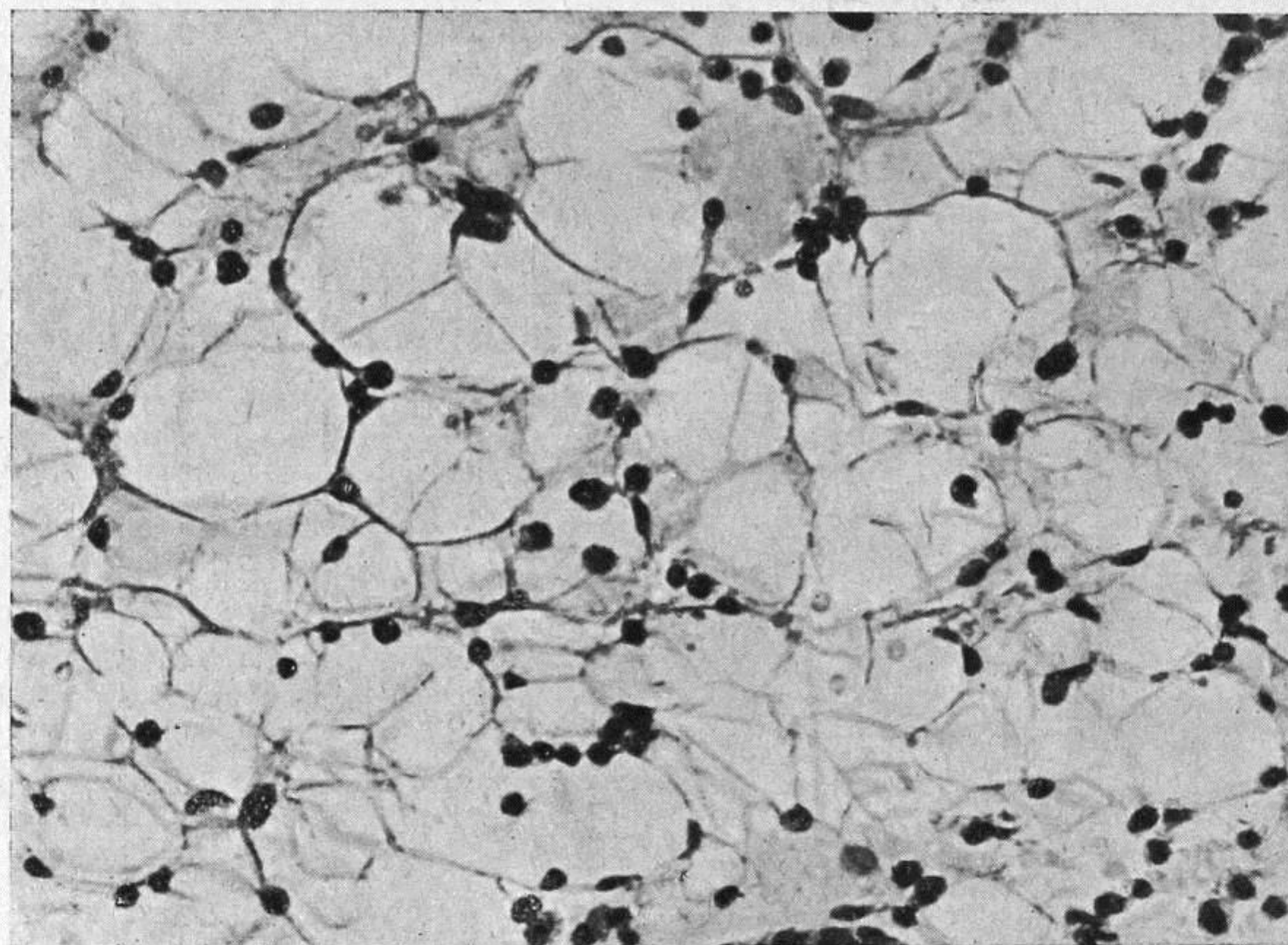



Fig. 1. — Sezione di midollo osseo (femore) di animale trattato (Coniglio 24).

L'azione inibente del trattamento sull'attività mieloide del midollo osseo appare quindi chiaramente documentata sia dal raffronto dei dati riguardanti la leucocitosi e la formula leucocitaria degli animali controllo, che — eccet-

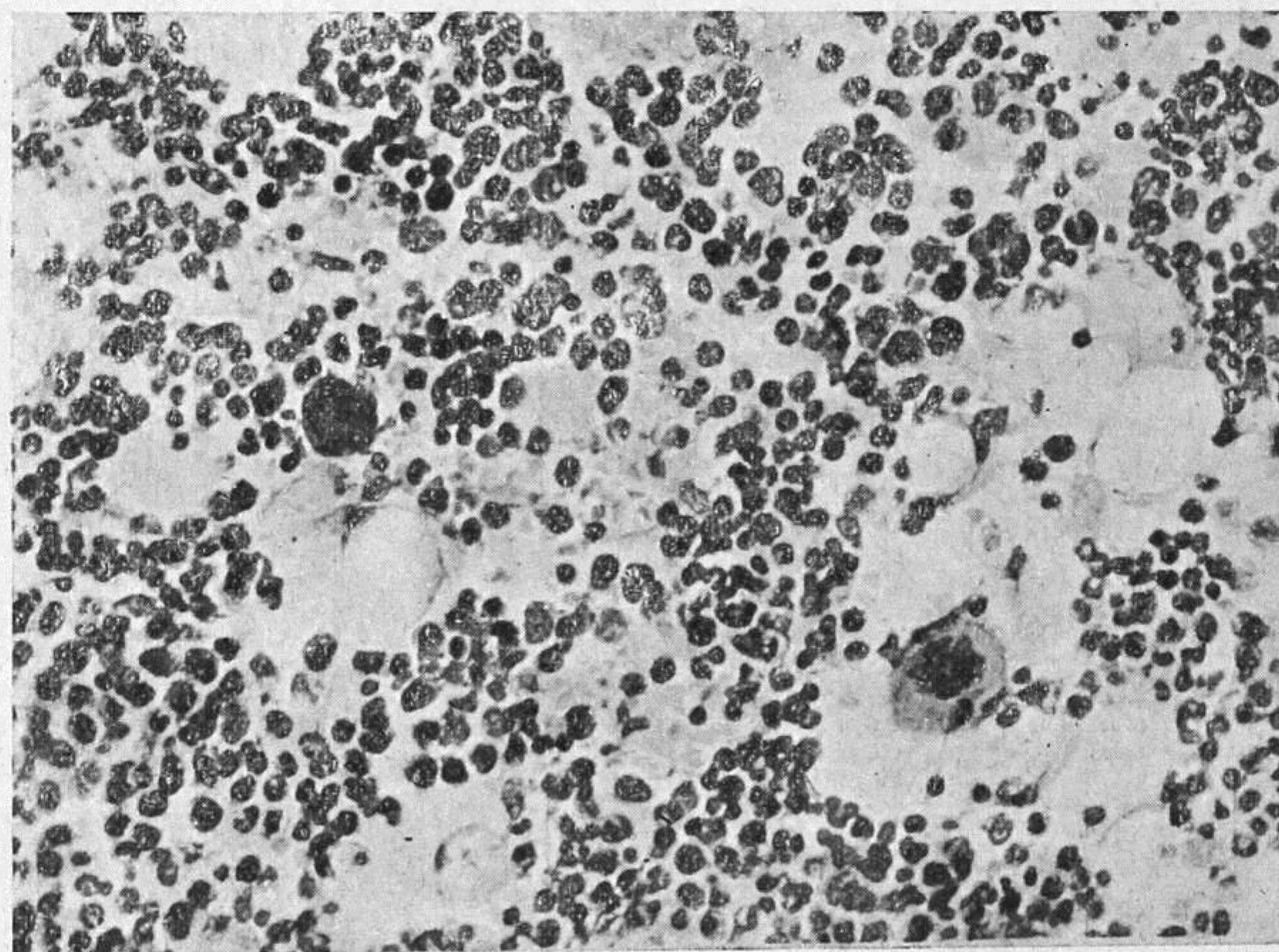
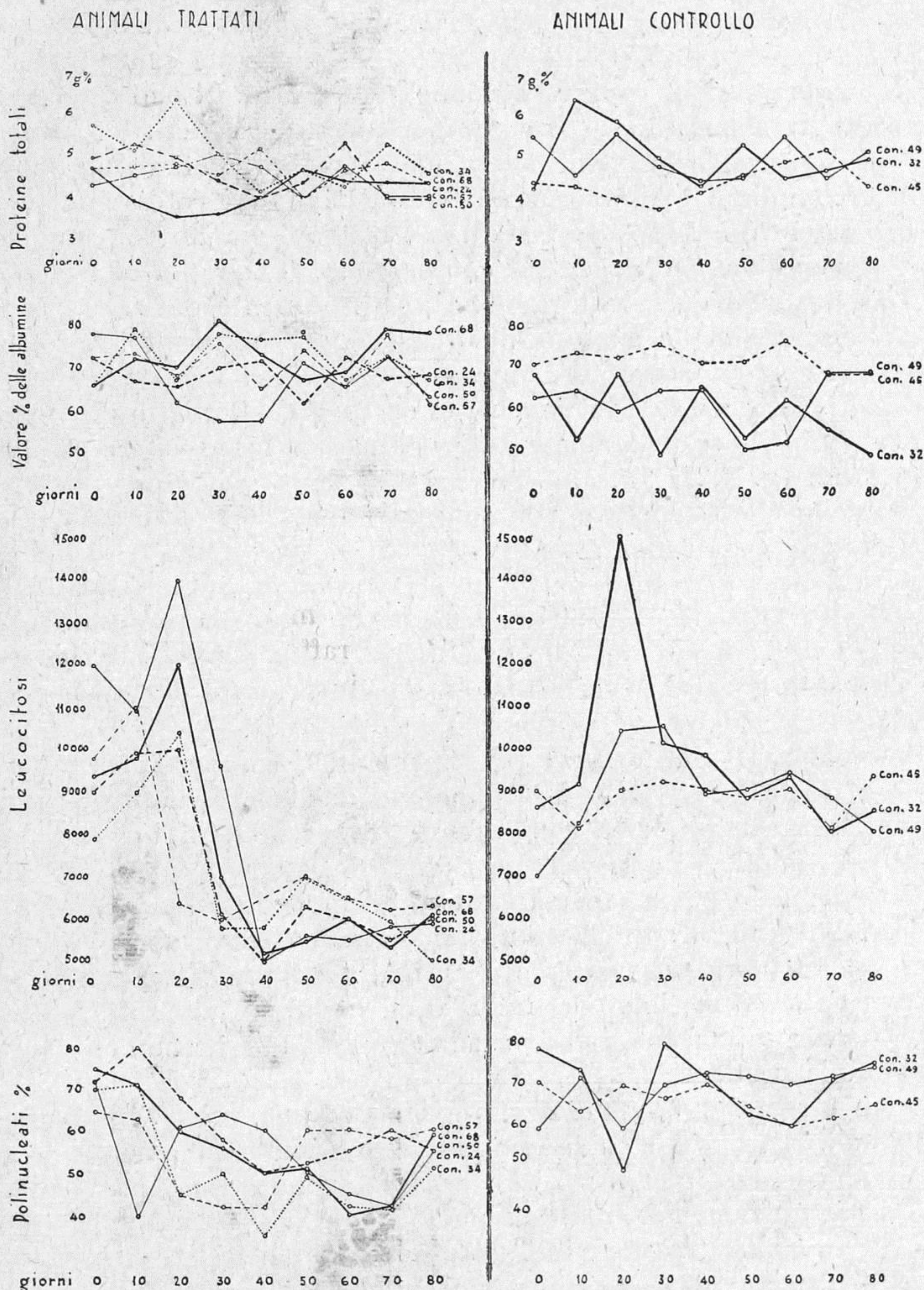



Fig. 2. — Sezione di midollo osseo (femore) di animale controllo (Coniglio 49).

tuato uno — (coniglio 32) — e ciò in corrispondenza di una forma catarrale delle vie aeree superiori — non presentarono variazioni di qualche entità, sia dai reperti istologici (striscio e sezione), come si può osservare dalle microfotografie riportate. A proposito di questi reperti facciamo notare che i vari animali, pur avendo ricevuto un egual trattamento, hanno presentato un

grado differente di inibizione mieloide, fatto questo che si può riportare con tutta verosimiglianza a fattori individuali.

Nei riguardi delle proteine totali si osserva che i valori iniziali nei vari animali hanno oscillato tra g. 5,793 % e g. 4,247 %, cioè hanno presentato una variazione massima di g. 1,546 %. A questi valori le albumine partecipano per una percentuale oscillante tra il 78,3 %, il 62,9 % quindi la concentrazione delle albumine presentò una variazione massima di 15,4 %.

Le massime variazioni della concentrazione delle proteine totali in ogni singolo animale durante il periodo di esperienza furono nei conigli trattati di g. 0,964 % (coniglio 24), di g. 1,159 % (coniglio 57), di g. 1,198 % (coniglio 68), di g. 1,252 % (coniglio 50), di g. 2,212 % (coniglio 34) e nei conigli controllo di g. 0,996 % (coniglio 49), di g. 1,402 % (coniglio 45), di g. 2,114 %

(coniglio 32); cioè tra i due gruppi di animali (trattati e controllo) si ebbero variazioni nella concentrazione delle proteine totali perfettamente raffrontabili, non solo fra di loro, ma anche con la variabilità individuale (g. 1,546 %).

Ad analoga considerazione si giunge esaminando le massime variazioni della concentrazione percentuale delle albumine che furono di 10,3 % (coniglio 24), di 13,8 % (coniglio 34), di 14,3 % (coniglio 68) di 16,6 % (coniglio 57), di 20,6 % (coniglio 50) negli animali trattati e di 8,4 % (coniglio 45), di 18,5 % (coniglio 32) e di 19,1 % (coniglio 49) nei controlli.

Dall'esame poi della rappresentazione grafica dei vari dati di ciascun animale risulta la mancanza di un comportamento caratteristico, infatti per quello che riguarda le proteine totali due animali trattati (coniglio 50 e in particolare coniglio 34) presentano una curva in complesso discendente, mentre le curve del coniglio 57, pure trattato e del coniglio 49 (controllo) presentano oscillazioni che nell'insieme si compensano. Il coniglio 24 (trattato) mostra un aumento iniziale delle proteine totali, aumento cui segue una diminuzione; comportamento opposto ha il coniglio 45 (controllo). Il coniglio 68 (trattato) presenta un'abbastanza intensa diminuzione iniziale seguita da un ritorno ai valori iniziali; inversamente si comporta il coniglio controllo 32, a proposito del quale si deve notare però il piuttosto basso valore iniziale delle proteine totali (g. 4,247 %).

Per quello che si riferisce alla concentrazione delle albumine si osserva che tre animali trattati (coniglio 24, 57 e 50) mostrano una tendenza alla diminuzione della concentrazione di questa frazione; comportamento inverso hanno gli altri due animali trattati (coniglio 34 e 68), in entrambi però sono da notare i valori iniziali alquanto bassi (66,5 % e 66,8 %). Dei controlli il coniglio 45 presenta una curva indifferente mentre quelle dei conigli 49 e 32 sono caratterizzate da ampie oscillazioni con tendenza alla diminuzione.

Infine confrontando le curve rappresentanti il comportamento delle proteine totali e il valore % delle albumine con quelle raffiguranti il comportamento della leucocitosi, cioè con le curve rappresentanti lo stato d'attività mieloide del midollo, si osserva la mancanza di ogni rapporto.

Concludendo la piena raffrontabilità dell'ampiezza delle oscillazioni negli animali trattati e negli animali controllo, la mancanza di un comportamento costante e caratteristico da parte degli animali trattati e di rapporti con i dati esprimenti l'attività mieloide del midollo ci sembrano fatti sufficienti per affermare che una inibizione di vario grado di questa attività non esercita alcuna influenza sulla protidemia.

Invece i nostri risultati dimostrano ancora una volta l'influenza inibitrice della milza sulla funzionalità midollare, influenza che, (mettendo gli animali in condizione di ipersplenia) è rilevabile anche in presenza di un fegato perfettamente funzionante. Infatti abbiamo eseguito al termine dell'esperienza in tutti gli animali la reazione di Takata-Ara secondo Jezler, ritenendo questa reazione — attualmente — la più atta a svelare quelle alterazioni della protidemia (ipoprotidemia con iperglobulinemia) che abitualmente si accompagnano a modificazioni epatiche, e detta reazione risultò sempre completamente negativa.

Dalle presenti esperienze risulta inoltre che — almeno nei conigli — la protidemia ed in particolare le singole frazioni proteiche sono soggette a variazioni spontanee di una certa intensità, giacchè — come dimostrò Rubegni (6) — sottrazioni ematiche anche più abbondanti e frequenti di quelle a

cui sottoponemmo i nostri animali non sono sufficienti a modificare la protidemia nei conigli.

RIASSUNTO

Con iniezioni endovenose di lipoidi di milza si ottiene nei conigli una inibizione, documentabile istologicamente, dall'attività mieloide del midollo osseo. A questa inibizione non corrispondono variazioni delle frazioni proteiche del plasma, per cui sembra lecito negare l'esistenza di stretti rapporti tra attività mieloide del midollo osseo e genesi delle proteine plasmatiche.

BIBLIOGRAFIA

N.B. — I numeri in corsivo indicano il volume.
1) BOCK e FRENZEL. Kl. Wchr.. *17*, 38, 1938, 1315.
2) CIPRIANI e CIONINI. Tecn. e Diagn. di laborat., 1931.
3) DALLA VOLTA. Citato da Pelà in Arch. di Pat. e Clin. med., *17*, 6, 1937, 535 e *18*, 2. 1938, 155.
4) GSELL. Kl. Wch., *18*, 22, 1939, 778.
5) HOWE. J. of Biol. Chem., *49*, 1, 1921, 109
6) RUBEGNI. Policlinico, sez. med., *44*, 9, 1937, 464.
7) SORCE. Arch. It. di Chir., *48*, 3.
8) TORRIOLI e PUSIC. Pathologica, *28*, 533, 1936, 107.
9) TORRIOLI. Policlinico, sez. med., *46*, 7, 1939, 337

II.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE E TERAPIA MEDICA
DELLA R. UNIVERSITÀ DI BOLOGNA
Direttore: Prof. ANTONIO GASBARRINI

Ricerche clinico-sperimentali sull'eliminazione urinaria dei derivati piridinici e tiazolici della sulfamide.

Dott. ENRICO JASONNI, ass. vol.

Quantunque la chemioterapia sulfamidica delle infezioni batteriche conti solamente pochi anni di vita (nel 1935 il Domagk dimostrò l'azione antistreptococcica del primo prodotto sulfamidico, il « Prontosil »), già la letteratura internazionale sull'argomento è divenuta così vistosa, da essere con estrema difficoltà raccolta ed ordinata.

Il maggior numero di pubblicazioni riguarda i risultati clinico-terapeutici della sulfamido-terapia ed attesta concordemente la sua eccezionale attività antibatterica.

Particolarmente ampia è, a tale riguardo, la bibliografia internazionale per i derivati piridinici ed anche per quelli tiazolici. La sulfamido-piridina, introdotta nel 1938 da Ewins e Philips e sperimentata biologicamente da Whitby e clinicamente da Ewans e Gaisford con risultati favorevolissimi, quasi insperati, deve la sua massima fama ed i suoi maggiori successi alla sua specifica attività antipneumococcica.

I derivati tiazolici, giunti ultimi fra i prodotti sulfamidici, sorti nell'agosto 1939 ad opera dei chimici Fosbinder e Walter, rappresentano indub-

biamente un ulteriore progresso della sulfamido-terapia. L'importanza di questi prodotti e l'interessamento per le loro applicazioni terapeutiche dipendono dal fatto che essi, in seguito alle varie sperimentazioni biologiche (Mc. Kee e coll., Long Perrin e Bliss, Lawrence, Hill, Moeschlin e Hurschler, ecc.), ed alle prove cliniche ormai molti numerose (Long e coll., Gsell, Spink e Hansen, Herrel e Brown, Flippin, Schwartz e Le Rose, Fornara, e moltissimi altri), hanno dimostrato di possedere un'attività antibatterica di polivalenza nettamente superiore a quella della sulfamido-piridina; su quest'ultima inoltre essi hanno il vantaggio di una migliore tolleranza da parte dell'organismo umano e di una tossicità, per lo meno acuta, minore.

Tenuto conto della natura e delle modeste proporzioni del presente lavoro, tralascio di riportare dettagliatamente le ricerche cliniche e di esporre le ampie casistiche ed i risultati dei suddetti derivati sulfamidici nelle varie condizioni morbose in cui essi vennero sperimentati, rimandando per tali notizie ai numerosi lavori italiani e stranieri, completi al riguardo.

Se la bibliografia sulfamidica di carattere clinico-terapeutico è vistosissima e concorde, quella invece che concerne la farmacologia e la tossicologia è al confronto ancora piuttosto scarsa, e qualche interessante argomento, come ad es. quello dell'esatto meccanismo d'azione dei sulfamidici, che pure ha attirato l'attenzione di numerosi ricercatori (Domagk, Levaditi e coll., Woods, King, Henschel e Green, Bisceglie, Boselli, Mazzeo, ecc.), ha tuttora bisogno di ulteriori studi e di maggiori chiarimenti. Ciò soprattutto per quanto si riferisce all'azione dei sulfamidici sull'organismo ospite.

Con l'avvento dei derivati piridinici e col più largo uso dei prodotti sulfamidici, accanto ai sorprendenti risultati, alle casistiche numerose e concordemente molto favorevoli, non sono mancate segnalazioni, specie americane, di inconvenienti anche gravissimi della terapia, ed è sorta così una bibliografia, rapidamente divenuta ampia, sulla tossicità clinica dei sulfamidici e sui mezzi possibili per prevenirla ed eventualmente correggerla. A tale rguardo mi limito a ricordare gli interessanti articoli del Sanarelli, del Marfori e del Rietti.

Non mancano però anche ricerche sperimentali, condotte allo scopo di studiare la tossicità dei vari prodotti sulfamidici, ed in particolar modo, studi comparativi fra la tossicità dei piridin-derivati e dei tiazol-derivati. Tali ultimi studi, eseguiti da vari autori (Mc Kee, Van Dyke e coll., Long. P. e Haviland, Moeschlin e Hurschler, ecc), fanno ammettere una tossicità acuta minore per i sulfatiazolici, i quali, d'altra parte, sembrano avere una tossicità cronica superiore a quella della sulfapiridina (Rake, Van Dyke, Corwin Warren, Barlow, Scolari, ecc.).

Una questione che, a tal riguardo, per il suo alto interesse pratico, è stata oggetto di numerose indagini sperimentali e cliniche, è quella che riguarda la rapidità di assorbimento e di eliminazione dei vari sulfamidici. Solo infatti ben conoscendo la rapidità di assorbimento e soprattutto quella di eliminazione di tali medicamenti, è possibile usare un'appropriata posologia, che possa portare e mantenere ad adeguato livello il tasso ematico del farmaco, permettere una sua sicura azione terapeutica ed evitare l'accumulo nell'organismo e quindi anche i fenomeni tossici.

Il primo studio completo farmacologico sull'assorbimento, sulla distribuzione nei vari tessuti e sull'eliminazione urinaria della sulfamide, risale al 1937 ed è opera di Marshall, Emerson e Cutting. Questi AA. dosarono il

medicamento nel sangue, nell'urina e nel liquor con un metodo colorimetrico di determinazione, che porta il loro nome e che tuttora è il più usato per la sua semplice e rapida esecuzione e per la sua buona precisione. Essi osservarono che l'assorbimento della sulfamide da parte del tratto gastrointestinale è rapido e si compie in circa 4 ore; il farmaco passa nel sangue, raggiungendo la massima concentrazione nello spazio di tre ore dopo l'introduzione, e si distribuisce ugualmente in tutti i tessuti dell'organismo, eccezione fatta per le ossa ed il grasso. Nel sangue e nell'urina la sostanza si trova in forma libera e coniugata. L'eliminazione urinaria, a rene sano, è abbastanza rapida, occorrendo circa due giorni dopo il termine della somministrazione, perchè tutto il medicamento sia eliminato.

Per quanto concerne l'assorbimento e l'eliminazione dei derivati piridinici e tiazolici della sulfamide, derivati presi in esame nelle mie ricerche, che tra breve verrò esponendo, le indagini sono numerose e abbastanza concordi.

Durel Halpern, Dubost e Alnne, studiando il comportamento della sulfamido-piridina nell'uomo e negli animali, hanno osservato che, con la somministrazione orale di una dose unica del medicamento, la concentrazione massima nel sangue si raggiunge alla quarta ora, e che i sulfamido scompare dal sangue dopo 48-72 ore. Gli AA. ottennero un più rapido passaggio nel sangue con la somministrazione del preparato per via parenterale (endovenosa o endomuscolare), mentre somministrandolo con supposte per via rettale il passaggio nel sangue risultò notevolmente più lento.

L'eliminazione urinaria della sulfamido-piridina, come corpo integro o acetilato, è completa fra le 48 e le 72 ore dopo l'ingestione del prodotto; viene trovato nelle urine fino al 90 % del quantitativo somministrato.

Risultati pressochè concordi ai sopracitati hanno riferito numerosi altri AA. (Marshall, Torricelli, James, Santori, Marini e Terruzzi, ecc.).

Particolarmente accurato è lo studio sull'assorbimento e sull'eliminazione di un derivato piridinico, del « Tioseptale », eseguito dalla Meli nel bambino ed in un animale da esperimento (coniglio). L'A. ha trovato che l'assorbimento è stato notevolmente costante e regolare nel tempo nei soggetti presi in esame, raggiungendosi nel sangue la massima concentrazione verso la terza ora; l'eliminazione invece ha presentato grandi variazioni individuali nella quantità complessiva eliminata (dal 90 al 35 % del quantitativo somministrato) e nel rapporto tra le frazioni libera e combinata, pur avendo quest'ultima superata la prima in tutti i casi. Nel coniglio l'eliminazione urinaria è risultata ancor meno regolare, oscillando dal 100 al 30 % della quntità ingerita, ed il processo di coniugazione della sulfamido-piridina maggiore che nell'« uomo ».

Per quanto riguarda i nuovi derivati tiazolici della sulfamide, essi, per comune consenso di numerosi ricercatori (Long P. e Haviland, Meier, Allemann e Merz, Cooper, Reinhold, Flippin e Schwartz, Gsell, Bickel, Herrel e Brown, Célice, Weill-Spire e Fallot, Gournay e coll., Mc Kee e coll., ecc.), hanno dimostrato sui derivati piridinici il grande vantaggio di essere più prontamente assorbiti dal tratto gastro-intestinale e più rapidamente eliminati attraverso il rene; il vantaggio consiste nel fatto che il loro uso terapeutico è più facilmente controllato.

L'eliminazione renale del sulfamido-tiazolo, secondo il concorde parere degli AA. succitati, avviene in massima parte sotto forma di prodotto inalterato, ed in parte assai minore sotto forma di prodotto acetilato. L'elimina-

zione, che già s'inizia circa un'ora dopo la somministrazione orale, si completa dopo 24-30 ore, protraendosi fino a 48 ore nei casi di alterata funzionalità renale.

Gsell nel suo interessante lavoro sulla chemioterapia delle malattie infettive acute col « Ciba 3714 », tratta a lungo la questione dell'assorbimento e dell'eliminazione del sulfatiazolo. Egli riferisce di avere trovato due ore dopo la somministrazione orale di un grammo del farmaco, il valore massimo del suo tasso ematico (circa di 4 mmgr. %); tale valore si alza fino a 6-8 mmgr. se la dose somministrata è più elevata. Sospendendo la somministrazione, anche se di dosi elevate, il sangue si libera completamente del sulfamidico entro 24 ore.

L'eliminazione urinaria, che s'inizia già un'ora dopo l'ingestione del medicamento, raggiunge dalla quarta alla sesta ora concentrazioni di 100-200 mmgr.%; dopo 24-30 ore l'eliminazione è completa. La concentrazione urinaria aumenta notevolmente se la dose somministrata è elevata, fino a raggiungere in un caso i 1883 mmgr. %, dopo ingestione di 15 gr. di sulfatiazolo. L'A. però afferma che le concentrazioni superiori ai 1000 mmgr. % sono eccezionali e vanno evitate per il pericolo di formazione di cristalli.

La frazione acetilata, eliminata con l'urina, risulta anche dalle ricerche di quest'autore, piuttosto bassa (circa il 20 % del quantitativo totale), inferiore proporzionatamente a quella della sulfamido-piridina.

Più recente e più ancora attinente alle mie ricerche è lo studio comparativo di Rune Frisk sulla concentrazione ematica, acetilazione ed eliminazione urinaria dei sulfamido-piridinici e dei sufamido-tiazolici, somministrati per varie vie a pazienti convalescenti, reputabili pressochè sani. Dopo somministrazione endovenosa di due grammi, l'iniziale concentrazione ematica delle sostanze investigate (Sodio-sulfapiridina, Glucosio-sulfapiridina, Acido succinico-sulfapiridina, Sodio-sulfatiazolo e Sodio-sulfametiltiazolo) è risultata di circa 10 mmgr. %. Per la sodio-sulfapiridina il livello iniziale è apparso leggermente inferiore.

L'eliminazione urinaria della Sodio-sulfapiridina e del Sodio-sulfa-metil tiazolo è pressochè uguale, risultando completa versa la 44-46ª ora; più rapidamente è eliminato il Sodio-sulfatiazolo (dopo 22 ore l'85-95 %).

La coniugazione avviene in modo differente per i vari derivati; durante le prime 4-5 ore sono presenti nel sangue quasi solamente composti liberi, mentre dopo tale tempo aumentano le frazioni combinate. Il composto combinato, d'altra parte, è l'ultimo a scomparire dal sangue. La Sodio-sulfapiridina è acetilata più rapidamente ed in maggiore quantità, seguita nell'ordine dal Sodio-sulfa-metil-tiazolo e dal Sodio-sulfa-tiazolo, che è quello che viene acetilato meno di tutti. Essendovi una perfetta correlazione fra le quantità libera e coniugata del sangue e dell'urina, in questa ultima i composti semplici e acetilati si trovano press'a poco nelle stesse percentuali del sangue.

La frazione acetilata eliminata con l'urina è risultata rispettivamente variabile dal 40 al 70 % del quantitativo totale per la Sodio-sulfa-piridina, dal 23-34 % per il Sodio-sulfa-tiazolo e del 37-44 % per il Sodio-sulfa-metil-tiazolo.

Da quanto ho esposto sulle ricerche condotte dai vari AA. sull'eliminazione dei prodotti sulfamidici e particolarmente dei derivati piridinici e tiazolici, appare evidente che i risultati sono abbastanza concordi, per quanto spesso ottenuti in condizioni incomparabili per diversità di prodotti usati e di soggetti presi in esame (normali, patologici, adulti, bambini); i tiazolici co-

munque, hanno dimostrato di avere una più rapida eliminazione e di andare soggetti ad un minor processo di coniugazione da parte dell'organismo umano.

Individualmente sia col primo che col secondo prodotto sulfamidico, notevoli sono le oscillazioni riscontrate nell'eliminazione e soprattutto nell'acetilazione.

A tal proposito anche il Coronedi, in un suo recente ed interessante articolo sui sulfamidici, nei riguardi del processo di coniugazione, trasformazione biochimica a finalità probabilmente autodifensiva per l'ospite, accenna alle differenze individuali riferite dai vari AA., e mette in evidenza il difetto di notizie precise sulla sede del processo biochimico e soprattutto sulle leggi che lo governano.

Orbene, questa variabilità individuale dell'eliminazione e della coniugazione dei sulfamidici, rilevata da vari AA., e la constatazione personale del diverso comportamento degli stessi soggetti durante forme infettive e dopo la guarigione di esse, mi hanno spinto ad eseguire nuove indagini sistematiche in argomento, studiando l'eliminazione urinaria e l'acetilazione di un derivato tiazolico e di un derivato piridinico in un buon numero di soggetti sani, a perfetta funzionalità epatica e renale, ed in un più ridotto gruppo di pazienti, affetti da varie forme morbose, in cui la funzione del fegato doveva ritenersi più o meno alterata.

Le mie ricerche pertanto mirano anzitutto a stabilire l'eliminazione e la coniugazione media fisiologica e i loro valori estremi per i medicamenti saggiati, ed a mettere poi in evidenza l'importanza della funzionalità del fegato nel processo di acetilazione dei sulfamidici. Le indagini da me condotte, a proposito di quest'ultimo argomento, sono particolarmente dimostrative e, mentre da un lato permettono di chiarire ed interpretare la variabilità individuale del potere coniugativo, riscontrata dai vari AA., che hanno in gran parte preso in esame soggetti patologici a funzione epatica più o meno compromessa, dall'altro esse acquistano il valore di una prova funzionale del potere antitossico del fegato e della tolleranza dei soggetti verso tali medicamenti.

*
* *

I derivati sulfamidici usati per le ricerche sono stati il para-amino-fenil-sulfamido-metil-tiazolo e la para-amino-fenil-sulfamido-piridina, entrambi streptosilici della Casa « De Angeli ». Avendo scelto come via di introduzione quella endovenosa, la più adatta per il mio studio sull'eliminazione urinaria, è stata usata dei suddetti prodotti la soluzione sodica al 20 %.

A tutti i soggetti presi in esame vennero iniettati in due tempi, nel volgere di una mezz'ora, due grammi di medicamento. Tale somministrazione è stata ottimamente tollerata e non ha dato alcun fenomeno d'intolleranza, se si accettua qualche lievissimo e passeggero senso di nausea, comparso soprattutto dopo introduzione di sulfamido-piridina.

Nelle prime 4 ore dell'esperimento, tutti i pazienti sono rimasti a digiuno, bevendo solamente 100-200 cc. di acqua, per attivare la diuresi.

È stata studiata l'eliminazione urinaria sulfamidica delle prime 4 ore, in cui i soggetti sono rimasti in condizioni ideali di studio (a riposo e a digiuno), l'eliminazione dalla quarta alla dodicesima ora dopo la somministrazione del farmaco, e calcolata quindi l'eliminazione complessiva delle prime

12 ore. È stato dosato il quantitativo totale del medicamento eliminato ed anche frazionatamente il quantitativo libero e quello coniugato.

Avendo eseguito la prova in tutti i soggetti in modo così sistematico, i risultati desunti sono ben confrontabili e paragonabili fra loro.

Il metodo prescelto per il dosaggio dei sulfamidici nell'urina, è stato quello indicato da E. K. Marshall (diluizione dell'urina ed aggiunta di ac. tricloroacetico, di nitrito di sodio e di dimetil-alfa-naftilamina); dalla differenza dei valori ottenuti prima e dopo dell'idrolisi, è stata ottenuta la quanttà del prodotto libero e di quello combinato. Per particolari sul procedimento tecnico eseguito, rimando al lavoro originale del Marshall e ad altri lavori (Durel Halpern e coll., Osterheld, ecc.), dettagliati al riguardo. Il metodo è stato messo in atto con accurata esattezza.

I risultati delle ricerche vengono esposti in tre tavole, delle quali la prima illustra il comportamento dell'eliminazione del sulfamido-metil-tiazolo in un gruppo di soggetti sani, la seconda i valori ottenuti dalla stessa indagine di un gruppo più ridotto di soggetti patologici, e la terza infine l'eliminazione comparativa del sulfamido-metil-tiazolo e della sulfamido-piridina, studiata a breve distanza di tempo negli stessi soggetti, quasi tutti normali.

I 17 soggetti, di cui riferisce la tavola N. 1, sono tutti normali; gran parte di essi sono soggetti completamente sani, pochi convalescenti di affezioni acute di lieve gravità, e pochissimi infermi di malattie croniche del sistema nervoso, tutti con funzionalità epatica e renale perfettamente normali.

Si tratta di un gruppo formato da elementi tutti di sesso maschile, dall'età oscillante dai 15 ai 51 anni.

Nella tavola vengono riportati i seguenti valori:

diuresi, quantità totale, libera e coniugata di sulfamido-metil-tiazolo, eliminate rispettivamente nelle prime 4 ore, dalla quarta alla dodicesima ora ed in totale nelle dodici ore, dopo la somministrazione endovenosa di 2 grammi di medicamento.

L'eliminazione totale del medicamento, osservata nelle prime 4 ore nei vari soggetti, oscilla abbastanza ampiamente, dal valore massimo di 1092 mmgr. (caso 8°), al valore minimo di 252,16 mmgr. (caso 14°). Va notato che, corrispondentemente, il caso 8° ha avuto la diuresi più alta (cc. 500), mentre il caso 14° ha avuto la diuresi più bassa (cc. 115). Otto casi su diciassette hanno eliminato più di 500 mmgr., cioè più di 1/4 della dose iniettata. L'eliminazione totale media di tutto il gruppo risulta di mmgr. 510,48.

L'esame delle frazioni libere e coniugate eliminate nelle prime 4 ore, mette in evidenza una quasi costante e netta prevalenza delle prime sulle seconde, risultando il quantitativo libero più o meno superiore a quello coniugato, in quattordici casi, in un solo caso uguale, e in due lievemente inferiore. L'eliminazione media della frazione libera è di mmgr. 296,98, quella della frazione combinata di mmgr. 215,09.

L'eliminazione media libera rappresenta pertanto circa il 58 % di quella media totale, mentre la frazione coniugata media ne rappresenta il 42 %.

I valori massimi delle due frazioni risultano rispettivamente di mmgr. 546,60 e di mmgr. 545,40 (entrambi nel caso 8° in cui si è avuta la massima diuresi e la massima eliminazione totale), i valori minimi di mmgr. 140,40 (caso 10°), e mmgr. 72,76 (caso 14°).

Dalla 4ª alla 12ª ora l'eliminazione urinaria del sulfamido-metil-tiazolo

Tavola N. 1.

Caso N.	Cognome e Nome	Anni	SULFAMIDO-METIL-TIAZOLO (eliminato) Nelle prime 4 ore				Dalla 4ª alla 12ª ora				In totale nelle 12 ore			
			Urine cc.	Totale mgr.	Libero mgr.	Coniugato mgr.	Urine cc.	Totale mgr.	Libero mgr.	Coniugato mgr.	Urine cc.	Totale mgr.	Libero mgr.	Coniugato mgr.
1	O Otello	48	230	436,80	327,60	109,20	365	787,16	569,40	217,76	645	1223,90	997,00	326,96
2	A. Giuseppe	24	260	567,84	304,20	263,64	490	611,52	152,88	458,64	750	1179,36	457,08	722,28
3	M. Lino	20	310	470,48	362,70	507,78	365	797,16	284,70	512,46	675	1667,64	647,40	1020,24
4	L. Luigi	32	465	308,49	176,28	132,21	460	717,60	538,20	179,40	925	1026,09	714,48	311,61
5	S. Silvio	51	470	549,90	366,60	183,30	—	—	—	—	—	—	—	—
6	M. Ettore	30	120	336,96	187,20	149,76	—	—	—	—	—	—	—	—
7	M. Oreste	51	110	377,52	240,24	137,28	350	702,00	351,00	351,00	460	1079,52	591,24	488,28
8	P. Manes	16	500	1092,00	546,60	545,40	500	585,00	390,00	195,00	1000	1677,00	936,60	740,40
9	B. Paolo	40	140	349,44	163,80	185,64	350	390,00	234,00	156,00	490	739,44	397,80	341,64
10	M. Romualdo	17	180	280,80	140,40	140,40	450	491,40	359,00	132,40	630	772,20	499,40	272,80
11	G. Leonida	21	330	463,32	257,40	205,97	420	655,20	491,40	163,80	750	1118,52	748,80	369,72
12	M. Luigi	43	220	633,36	361 92	271,44	850	464,10	265,20	198,90	1070	1097,46	627,12	470,34
13	M. Gianfranco	15	440	617,76	411,84	205,92	650	760,50	507,00	253,50	1090	1378,26	918,84	457,42
14	C. Armando	20	115	252,16	179,40	72,76	600	1123,20	936,00	187,20	715	1375,36	1115,40	259,96
15	T. Amleto	24	145	678,60	497,64	180,96	850	1060,80	663,00	397,80	995	1739,40	1160,64	578,76
16	M. Federico	49	144	584,06	314,49	269,57	235	806,52	513,24	293,28	379	1390,58	827,73	562,85
17	C. Alberto	30	140	305,76	210,40	95,36	—	—	—	—	—	—	—	—
Medie aritmetiche				**510,48**	**296,98**	**215,09**		**710,86**	**446,87**	**264,81**		**1247,48**	**759,96**	**494,34**

è stata studiata solamente in 14 casi. Il valore massimo di eliminazione totale è stato riscontrato nel caso 14°, di mmgr. 1123,20, nel caso stesso cioè in cui nelle prime 4 ore si era verificata l'eliminazione più bassa, mentre il valore minore è risultato di mmgr. 390 (caso 9°, in cui tale eliminazione è risultata pressochè uguale a quella delle prime 4 ore).

La frazione libera appare ancora quasi costantemente superiore a quella coniugata, giacchè quest'ultima solo in 3 casi è risultata più alta della prima ed in un caso uguale. I valori massimi rispettivamente sono di mmgr. 936 (caso 14°) e di mmgr. 512,46 (caso 3°), i minimi di mmgr. 152,88 (caso 2°) e di mmgr. 132,40 (caso 10).

Le medie aritmetiche dei valori ottenuti per l'eliminazione totale, libera e coniugata dalla 4ª alla 12ª ora, sono i seguenti: mmgr. 710,86, mmgr. 446,87 e mmgr. 264,81. L'eliminazione media complessiva della frazione libera, pertanto, rappresenta circa il 63 % di quella media totale, mentre la coniugata ne rappresenta solamente il 37 %.

Se si esamina infine l'eliminazione totale complessiva delle prime 12 ore, si osserva come in 12 casi su 14 essa abbia superato il grammo, cioè metà della dose inettata, e come anzi in un caso (n. 15) essa abbia raggiunto i 1739,40 mmgr. ed in altri due (n. 3 e n. 8) essa sia risultata superiore a 1600 mmgr.

L'eliminazione totale media complessiva dei 14 casi è di mmgr. 1247,48. La frazione libera è nella grandissima maggioranza dei casi (12 su 14) nettamente superiore a quella coniugata, essendo il valore medio complessivo della prima di mmgr. 759,96 ed il valore medio della seconda di mmgr. 494,37. I valori massimi ottenuti sono rispettivamente di mmgr. 1160,64 per la frazione libera (caso 15°) e di mmgr. 1120,24 per la frazione coniugata (caso 3°), i minimi di mmgr. 457,08 (caso 2°) e di mmgr. 259,96 (caso 14°).

Prendendo infine in considerazione i valori medii della eliminazione totale e delle singole frazioni delle prime dodici ore, valori ottenuti per il gruppo di soggetti normali presi in esame, si constata che circa il 60 % dell'eliminazione del sulfamido-metil-tiazolo è avvenuta sotto forma di composto libero ed il rimanente 40 % sotto forma di composto coniugato.

Sperimentazione perfettamente uguale a questa testè riferita per i soggetti perfettamente sani ed illustrata nella tavola I., è stata eseguita in un più ridotto numero di pazienti, affetti da varie forme morbose, nei quali tutti però, era più o meno evidente un difetto della funzionalità epatica. I risultati vengono esposti nella seguente tavola (N. 2).

Si tratta di ridotto numero di infermi, di cui due affetti da malattie bronco-polmonari acute, due da infezioni melitococciche di vecchia data, uno da epatosplenomegalia luetica, uno da epatomegalia da scompenso cronico di circolo, uno da ittero meccanico per carcinoma della testa del pancreas ed infine tre da neoplasmi secondari del fegato in stadio avanzato. Nei dieci casi sudetti, per diversa causa, la funzione del fegato, ed in alcuni anche quella del rene, era evidentemente compromessa .Tale stato, del resto, è stato confermato in alcuni di questi infermi, anche da prove funzionali epatiche, appositamente eseguite.

Per ovvie ragioni la ricerca non è stata eseguita in altri epatopazienti in cui più classicamente sono alterate le proprietà funzionali del fegato.

Anche a questo secondo gruppo di soggetti vennero somministrati in due tempi due grammi di sulfamido-metil-tiazolo per via endovenosa. L'eliminazione urinaria totale del medicamento nelle prime 4 ore, appare in

Tavola N. 2.

Caso N.	Cognome e Nome	Anni	SULFAMIDO-METIL-TIAZOLO (eliminato)											
			Nelle prime 4 ore				Dalla 4ª alla 12ª ora				In totale nelle 12 ore			
			Urine cc.	Totale mgr.	Libero mgr.	Coniugato mgr.	Urine cc.	Totale mgr.	Libero mgr.	Coniugato mgr.	Urine cc.	Totale mgr.	Libero mgr.	Coniugato mgr.
1	M. Ettore	30	100	343,20	280,80	62,40	—	—	—	—	—	—	—	—
2	M. Camillo	53	280	349,44	305,76	43,68	350	409,50	327,60	81,90	630	758,94	633,36	125,58
3	G. Domenico	30	200	343,20	312,00	31,20	1300	912,60	709,80	202,80	1500	1255,80	1021,80	234,00
4	M. Ugo	40	230	322,92	287,00	35,92	600	795,60	702,00	93,60	830	1118,52	989,00	129,52
5	C. Aristide	54	126	236,67	196,56	40,11	194	302,64	226,98	75,66	320	539,31	423,34	115,77
6	M. Otello	44	190	74,10	59,28	14,82	450	456,30	351,00	105,30	640	530,40	410,28	120,12
7	M. Pietro	67	100	54,60	54,60	0	135	379,08	210,60	168,48	235	433,68	265,20	163,48
8	B. Mario	50	240	74,88	74,88	0	—	—	—	—	—	—	—	—
9	N. Angelo	54	135	298,84	298,84	0	250	468,00	390,00	78,00	385	762,84	684,84	78,00
10	S. Archimede	60	360	168,48	140,40	28,08	320	299,52	249,60	49,92	680	468,00	390,00	78,00
Medie aritmetiche				**226,23**	**200,61**	**2,62**		**502,90**	**395,94**	**106,95**		**733,45**	**602,25**	**130,25**

questo gruppo nettamente più bassa di quella riscontrata nei soggetti normali testè descritta, oscillando dal valore massimo di 349,44 mmgr. (caso 2°), al valore minimo di soli 74,10 mmgr. (caso 6°). Il valore medio complessivo dell'eliminazione totale di tutto il gruppo, risulta di mmgr. 226,23, valore quindi equivalente alla metà circa di quello ottenuto nei soggetti normali.

Tale comportamento trova facile spiegazione nell'alterazione più o meno cospicua del filtro renale, presentata da questi infermi: più interessante è però il dato riguardante l'eliminazione delle frazioni libera e coniugata del sulfatiazolo eliminato; il quantitativo coniugato è risultato infatti nelle prime quattro ore bassissimo in tutti i casi, ed in tre anzi addirittura nullo.

Il valore medio complessivo della frazione libera è di 200,61 mmgr., quello della coniugata di 25,62 mmgr. L'89 % pertanto dell'eliminazione urinaria totale delle prime quattro ore, è dato dalla frazione libera, l'11 % solamente da quella coniugata (per i normali risultarono corrispondentemente le percentuali del 58 % e del 42 %).

Nel caso I il dosaggio dell'eliminazione urinaria del sulfamido-metiltiazolo è stato eseguito solamente nelle prime 4 ore, dovendosi poi somministrare altra dose di medicamento a scopo terapeutico. Si trattava di un infermo affetto da polmonite lobare di estrema gravità, con grave tossicosi; tale affezione con sulfamido-tiazolo-terapia rapidamente passò a guarigione. In questo stesso soggetto, in piena convalescenza, la prova dell'eliminazione dopo carico di 2 grammi è stata nuovamente ripetuta (vedi tavola N. 1 casi 6°). L'eliminazione totale delle prime 4 ore è risultata pressochè uguale nelle due prove, mentre notevole variazione ha subìto il rapporto fra i due composti semplice e coniugato; nella prova infatti eseguita durante la malattia, il quantitativo coniugato rappresenta circa il 18 % del sulfatiazolo eliminato, mentre nella successiva esso ne rappresenta circa il 44 %.

Il comportamento di questo caso è pertanto assai dimostrativo, e sta anch'esso a dimostrare come l'intensità del processo di coniugazione dei sulfamidici dipenda sopratutto dalla maggiore o minore attività antitossica del fegato. Quest'organo, infatti, nel nostro paziente denunciava evidenti segni (clinici e di laboratorio) di sofferenza quando fu per la prima volta studiata l'eliminazione del sulfamidico, e risultava perfettamente normofunzionante durante il successivo esame.

Di tutto il gruppo piuttosto ridotta è risultata complessivamente l'eliminazione totale e soprattutto quella coniugata, anche dalla quarta alla dodicesima ora. Il valore massimo trovato per la prima è di mmgr. 912,60 (caso 7°), il minimo di 299,52 mmgr. (caso 4°). Sei su otto casi hanno eliminato in questo periodo meno di 500 mmgr. di sulfa-tiazolo.

Il valore medio dell'eliminazione totale è di 502,90 mmgr., quello della frazione libera di 395,52 mmgr., quello della coniugata di 106,95 mmgr. Si è avuto così, proporzionalmente all'eliminazione delle prime 4 ore, un lieve aumento della frazione coniugata, che risulta corrispondere al 22 % dell'eliminazione totale, mentre il 78 % è di frazione libera.

Se infine si prende in considerazione l'eliminazione totale del sulfamido-metiltiazolo nelle prime 12 ore dopo la somministrazione, si riscontra che essa in questo secondo gruppo di soggetti è risultata piuttosto bassa, superando in solo due casi (N. 7 e 8) i 1000 mmgr. La media complessiva dell'eliminazione totale è di mmgr. 733,45, quella della frazione libera di mmgr. 602,25 e quella della frazione coniugata di mmgr. 130,25. Circa l'83 % per-

tanto di sulfatiazolo è stato eliminato sotto forma di composto libero, il 17 % sotto forma di composto acetilato.

Anche in questo secondo gruppo di pazienti presi in esame, il comportamento dell'eliminazione del sulfamido-metil-tiazolo è stato abbastanza costante nei singoli soggetti. Si è avuta una eliminazione ridotta (il suo valore medio complessivo è quasi la metà di quello ottenuto nei soggetti normali) e soprattutto una netta diminuzione del quantitativo del medicamento eliminato acetilato. Tale ultimo fenomeno è apparso assai più spiccato nei pazienti in cui maggiormente la funzione epatica risultò alterata. La ridotta eliminazione va pertanto considerata secondaria ad insufficienza del rene, la diminuita coniugazione ad insufficenti proprietà antitossiche del fegato, presentate dagli infermi studiati.

Nelle tavole N. 3, 4, 5 vengono infine esposti comparativamente i dati riferentisi all'eliminazione urinaria del sulfamido-metiltiazolo e della sulfamido-piridina in un gruppo di 9 soggetti, 6 dei quali normali ed i rimanenti 3 infermi di differenti malattie (caso 7°: malaria cronica; casi 8° e 9°: infezione melitococcica).

Entrambi i medicamenti sperimentati in questo gruppo di soggetti sono stati somministrati con le stesse modalità che ho precedentemente riferito: è stato saggiato prima il derivato tiazolico e poi (4-5 giorni dopo) il derivato piridinico della sulfamide. L'esame comparativo dell'eliminazione urinaria dei due medicamenti, mostra quanto segue:

1) L'eliminazione totale del sulfa-tiazolo è in complesso lievemente superiore a quella della sulfa-piridina. Nelle prime 4 ore il valore medio dell'eliminazione totale è per il primo prodotto di 403,11 mmgr. e per il secondo di 307,72 mmgr. In 7 casi su 9 l'eliminazione del « tiazolo » è risultata superiore. I valori estremi sono di mmgr. 678,60 (caso 6°) e di mmgr. 121 (caso 7°) per il sulfatiazolo, mentre per la sulfa-piridina essi sono di mmgr. 605,15 (caso 4°) e di mmgr. 99,75 (caso 1°).

Dalla 4ª alla 12ª ora si ha ugualmente un'eliminazione di sulfamido-metil-tiazolo leggermente superiore. Per questo derivato l'eliminazione media è risultata di mmgr. 779,13, mentre quella della sulfamido-piridina è di mmgr. 552,02. In 8 casi su 9 il « tiazolo » è stato eliminato in maggiore quantità.

L'eliminazione urinaria totale, pertanto, nelle prime 12 ore dopo la somministrazione sulfamidica, è nettamente più elevata per il derivato tiazolico; in tutti i casi infatti, essa è superiore a quella della sulfamido-piridina. Il valore medio della prima è di mmgr. 1182,22 e della seconda di mmgr. 829,74. In 7 casi su 9, l'eliminazione urinaria del sulfamido-metil-tiazolo è risultata superiore al grammo, che invece è stato raggiunto solo in due casi con la sulfamido-piridina.

L'esame poi comparativo del comportamento dell'eliminazione dei suddetti medicamenti nei singoli casi mette ancor più in evidenza la differenza suaccennata. I casi 1, 5, 7 e 8 sono particolarmente dimostrativi a tale riguardo.

2) Lo studio del rapporto fra il quantitativo libero e quello coniugato a radicali aceilici, eliminati con le urine, ha dimostrato, concordemente a quanto già risulta da precedenti indagini di altri AA., che il derivato piridinico è più facilmente coniugato dall'organismo. Tale fenomeno però appare dalle mie ricerche solamente nell'eliminazione urinaria della seconda frazione della prova, e cioè nell'eliminazione della 4ª-12ª ora. Nelle pri-

TAVOLA N. 3.

Caso N.	COGNOME e NOME	Anni	NELLE PRIME 4 ORE							
			Sulfamido-metil-tiazolo				Sulfamido-piridina			
			Urine cc.	Totale mgr.	Libero mgr.	Coniugato mgr.	Urine cc.	Totale mgr.	Libero mgr.	Coniugato mgr.
1	M. Oreste	51	110	377,52	240,24	137,28	125	99,75	83,12	16,63
2	M. Romualdo	17	180	280,80	140,40	140,40	310	206,15	144,30	61,85
3	M. Luigi	43	290	633,36	361,92	271,44	390	259,35	129,67	129,68
4	C. Armando	20	115	252,16	179,40	72,76	650	605,15	518,70	86,45
5	M. Gianfranco	15	440	617,76	411,84	205,92	400	478,80	345,80	133,00
6	T. Amleto	24	145	678,60	497,64	180,96	550	513,80	438,90	74,90
7	F. Orfeo	15	175	121,68	109,20	12,48	400	159,60	79,80	79,80
8	G. Domenico	30	200	343,20	312,00	31,20	280	260,68	223,44	37,24
9	M. Ugo	40	230	322,92	287,00	35,32	700	186,20	139,65	46,55
Medie aritmetiche				**403,11**		**(29,77%)**		**307,72**		**(24,11%)**

TAVOLA N. 4.

Caso N.	COGNOME E NOME	Anni	DALLA 4ª ALLA 12ª ORA							
			Sulfamido-metil-tiazolo				Sulfamido-piridina			
			Urine cc.	Totale mgr.	Libero mgr.	Coniugato mgr.	Urine cc.	Totale mgr.	Libero mgr.	Coniugato mgr.
1	M. Oreste	51	350	702,00	351,00	351,00	204	135,66	94,96	40,70
2	M. Romualdo	17	450	491,40	359,00	132,40	800	372,40	266,00	106,40
3	M. Luigi	43	850	464,10	265,20	198,90	1000	726,80	212,80	514,00
4	C. Armando	20	600	1123,20	936,00	187,20	350	605,15	465,50	139,65
5	M. Gianfranco	15	650	760,50	507,00	253,50	270	430,92	161,59	269,33
6	T. Amleto	24	850	1060,80	663,00	397,80	1300	864,50	345,80	518,70
7	F. Orfeo	15	500	702,00	546,00	156,00	700	232,75	93,10	139,65
8	G. Domenico	30	1300	912,60	709,80	202,80	800	638,40	478,80	159,60
9	M. Ugo	40	600	795,60	702,00	93,60	1300	691,60	605,15	86,45
Medie aritmetiche				**779,13**		**(28,11%)**		**552,02**		**(39,67%)**

Tavola N. 5.

Caso N.	COGNOME E NOME	Anni	IN TOTALE NELLE 12 ORE							
			Sulfamido-metil-tiazolo				Sulfamido-piridina			
			Urine cc.	Tota e mgr.	Libero mgr.	Coniugato mgr.	Urine cc.	Totale mgr.	Libero mgr.	Coniugato mgr.
1	M. Oreste	51	460	1079,52	591,24	488,28	329	235,41	178,08	57,33
2	M. Romualdo	17	630	772,20	499,40	272,80	1110	578,55	410,30	168,25
3	M. Luigi	43	1140	1097,46	627,12	470,34	1350	986,15	342,47	643,68
4	C. Armando	20	715	1375,36	1115,40	259,96	1000	1210,30	984,20	226,10
5	M. Gianfranco	15	1090	1378,26	918,84	459,42	670	909,72	507,39	402,33
6	T. Amleto	24	995	1739,40	1160,64	578,76	1850	1378,30	784,70	593,60
7	F. Orfeo	15	675	823,68	655,20	168,48	1100	392,35	172,90	219,45
8	G. Domenico	30	1500	1255,80	1021,80	234,00	1080	899,08	702,24	196,84
9	M. Ugo	40	830	1118,52	989,00	129,52	2000	877,80	744,80	133,00
Medie aritmetiche				**1182,22**		**(28,76%)**		**829,74**		**(35,34%)**

me 4 ore infatti, l'eliminazione della frazione coniugata della sulfamido-piridina, è stata proporzionatamente di poco inferiore a quella del sulfamido-metil-tiazolo; tenuto conto infatti della più ridotta eliminazione totale, della quale ho già riferito poc'anzi, il valore medio della frazione coniugata rappresenta il 29,77 % dell'eliminazione media totale per il sulfamido-metil-tiazolo, ed ill 24,11 % per la sulfamido-piridina.

Dalla 4ª alla 12ª ora la frazione coniugata proporzionalmente cresce in modo notevole per la sulfapiridina, raggiungendo il proprio valore medio il 39,67 % dell'eliminazione media totale, mentre tale valore per il sulfatiazolo rimane pressochè invariato dalle prime 4 ore, risultando solamente del 28,11 %.

Nelle prime 12 ore così, dopo la somministrazione endovenosa di 2 grammi dei medicamenti, l'eliminazione urinaria coniugata è proporzionalmente nettamente superiore per il derivato piridinico. Complessivamente il valore medio della frazione coniugata eliminata dal gruppo rappresenta infatti per questo farmaco il 35,34 % del sulfamidico eliminato, mentre per il derivato tiazolico esso è del 28,76 %.

La frazione coniugata complessivamente eliminata nelle 12 ore, in 4 su 9 casi risulta più elevata per la sulfamido-piridina, mentre negli altri 5 casi è maggiore per il sulfamido-metil-tiazolo. Va però tenuto presente che l'eliminazione urinaria totale della sulfamido-piridina, particolarmente in alcuni casi (N. 1 e 7) è stata assai ridotta, inferiore nettamente alla metà della quantità eliminata di sulfamido-metil-tiazolo.

Nelle 12 ore, in tutti i casi la frazione libera è stata maggiore di quella coniugata per il derivato tiazolico, mentre per quello piridinico in 2 casi (N. 3 e N. 7) su 9, la fazione coniugata ha superato quella libera.

RIASSUNTO e CONCLUSINONI.

Le indagini soprariferite mirano ad indagare la rapidità di eliminazione urinaria di un derivato metil-tiazolico e di un derivato piridinico della sulfamide in un gruppo di soggetti normali e in un gruppo più ridotto di soggetti patologici.

Si sono voluti stabilire innanzitutto i limiti estremi di eliminazione fisiologica del sulfamido-metil-tiazolo nelle prime dodici ore dopo introduzione endovenosa di 2 grammi di medicamento. È stata studiata l'eliminazione delle prime quattro ore, nelle quali i pazienti sono rimasti in condizioni ideali di esperimento e cioè a riposo e a digiuno, introducendo solamente 100-200 cc. di acqua per attivare la diuresi, l'eliminazione dalla quarta alla dodicesima ora, e calcolata poi quella complessiva delle dodici ore. Oltre al dosaggio del quantitativo totale del sulfamidico eliminato, sono state pure dosate le frazioni libera e coniugata.

Il metodo usato per la determinazione è stato quello colorimetrico di Marshall.

Molto rapida è risultata nei soggetti normali l'eliminazione del sulfamido-metil-tiazolo; ad inizio quasi immediato, essa raggiunge il valore di 1/4 della dose iniettata dopo le prime 4 ore, e supera in quasi tutti i soggetti presi in esame (12 su 14) il grammo, ossia la metà della dose somministrata, dopo le prime dodici ore. La frazione libera prevale nettamente su quella coniugata.

Il comportamento dei singoli soggetti è stato abbastanza concordante,

pur notandosi una certa variabilità individuale nella rapidità di eliminazione e ancor più nella coniugazione del sulfamidico.

La stessa ricerca, eseguita in un più ridotto numero di soggetti patologici, affetti da forme morbose varie, ma tutti con funzione epatica e renale più o meno compromessa, ha messo in evidenza, oltre ad una più ridotta eliminazione totale nelle prime quattro ore e complessivamente nelle dodici ore (i valori medî ottenuti per questo gruppo sono uguali circa alla metà di quelli medî ottenuti nei soggetti normali), una bassissima eliminazione del composto coniugato. In alcuni casi, in cui maggiormente la funzione epatica era alterata, tutto il sulfamido-metil-tiazolo nelle prime 4 ore è stato eliminato sotto forma di composto libero, risultando nulla la frazione acetilata.

Prendendo in considerazione i valori medî complessivi degli interi gruppi, mentre nei soggetti normali si è constatato che il 60 % dell'eliminazione totale delle dodici ore di sulfamido-metil-tiazolo è avvenuta sotto forma di composto libero ed il 40 % sotto forma di composto combinato, nei pazienti del secondo gruppo il farmaco è stato eliminato nell'83 % come composto libero e solamente nel 17 % come composto coniugato.

Tale comportamento conferma, se pur ve n'era bisogno, che il processo di acetilazione dei sulfamidici si compie prevalentemente nel fegato e dimostra che esso varia d'intensità soprattutto in ragione della funzionalità dello stesso organo.

Infine, lo studio comparativo fra l'eliminazione del sulfamido-metil-tiazolo e della sulfamido piridina, eseguito a distanza di qualche giorno negli stessi soggetti (6 normali, 2 affetti da infezione melitococcica ed uno da malaria), ha messo in evidenza una maggiore rapidità di escrezione del primo prodotto. L'eliminazione media complessiva di tutto il gruppo, nelle prime 12 ore dopo l'iniezione endovenosa di 2 gr., è risultata di mmgr. 1182,22 per il derivato tiazolico e di mmgr. 829,74 per il derivato piridinico.

Lo studio del rapporto fra il quantitativo libero e quello coniugato, eliminati con le urine, ha dimostrato, concordemente a quanto già risulta da indagini di alri AA., che il derivato piridinico è più facilmente coniugato dall'organismo. Tale fenomeno però, dalle mie ricerche, appare solamente nella eliminazione urinaria della seconda frazione della prova, nell'eliminazione cioè dalla quarta alla dodicesima ora. Nelle prime quattro ore invece la coniugazione del sulfa-metil-tiazolo e della sulfa-piridina è stata pressochè uguale.

Tale comportamento porta ad ammettere una tossicità minore per il derivato tiazolico; la più rapida eliminazione evita l'accumulo del farmaco e permette un più sicuro dosaggio, la minore coniugazione significa minore necessità di autodifesa da parte dell'organismo trattato e d'altra parte maggiore proporzione di medicamento terapeuticamente attivo, circolante nei liquidi organici.

BIBLIOGRAFIA.

Bickel. Schweiz. Med. Wochen, 25 maggio 1940.
Bisceglie. Arch. Ital. di Med. Sperim., 1938.
Boselli. Gazz. Med. Italiana, 11, 340, 1940.
Celice, Weill-Spire e Fallot. Presse Méd., 48, 47, 539, 1940.
Cooper, Gross e Lewis. Proc. Soc. Exper. Biol. e Med., 42, 2, 421, 1939.
Coronedi. Gazz. Med. Italiana, 11, 335, 1940.
Domagk. Deutsche Med. Wochen., 15 febbraio 1935.
Id. *Chemiotherapie bacterieller Infectionen*. Hierzel ed. Leipzig, 1940.

DUREL HALPERN, DUBOST e ALINNE. Presse Méd., 46, 920, 1939.
EVANS e GAISFORD. The Lancet, 2, 14, 1938.
FLIPPIN, SCHWARTZ e LE ROSE. Ann. of. Int. Med., 13, 2038,1940.
FORNARA. Gazz. Med. Italiana, 11, 363, 1940 e 1, 32, 1941.
FOSBINDER e WALTER. J. Am. Chem. Soc., 61, 2032, 1939.
GOURNAY, MOLITOR e ALLINE. Bull. des Scienc. Pharmac., 9-10, 1940.
GSELL. Schweiz. Méd. Wochen., 70, 16, 342, 1940.
HERREL e BROWN. J.A.M.A., 114, 10, 871, 1940.
HILL. J. Urol., 43, 491, 1940.
JAMES. The Lancet, 238, 25, 1940.
KING, HENSCHEL e GREEN. Citati da BOSELLI.
LAWRENCE. Proc. Soc. Exper. Biol. e Med., 43, 1, 92, 1940.
LEVADITI. *Le mode d'action des dérivés benzenique soufré dans les infections, ecc.* Mon. de l'Inst. Fourneau, n. 5, 1937.
LEVADITI e VAISMAN. Presse Méd., 2097, 1935.
LEVADITI, VAISMAN e KRASSNOFF. Am. de l'Inst. Pasteur, 62, 36, 1939.
LONG PERRIN. J.A.M A., 114, 10, 870, 1940.
LONG PERRIN e HAVILAND. Proc. Soc. Exper. Biol. e Med., 43, 2, 326, 1940.
MARFORI. Minerva Medica, 14, 302, 1940.
MARINI e TERRUZZI. Gazz. Med. Italiana, 1, 13. 1941.
MARSHALL. Proc. Soc. Exper. Biol. e Med., 36, 422, 424, 1937.
MARSHALL, EMERSON e CUTTING. J.A.M.A., 110, 253, 1938.
MAZZEO. Rass. Inter. di Clin. e Ter., 2, 1941.
MC KEE, RAKE, GREEN e VAN DYKE. Proc. Soc. Exper. Biol. e Med., 42. 417, 1939.
MEIER, ALLEMAND e MERZ. Schweiz Med. Wochen., 70, 16, 338, 1940.
MELI. Medicina Internazionale, 3, 89, 1940.
MOESCHLIN e HURSCHLER. Schweiz. Med. Wochen., 70, 41, 942, 1940.
OSTERHELD. Schweiz. Med. Wochen., 25 maggio 1940.
RAKE, VAN DYKE e CORVIN WARREN. Am. J. of Med. Sciences, 200, 822, 353, 1940.
REINHOLD, FLIPPIN e SCHWARZ. Am. J. of Med. Sciences, 199, 305, 1940.
RIETTI. Gazz. Med. Italiana, 11, 355, 1940.
RUNE FRISK. Acta Med. Scandinavica, 106, 4, 369, e 404, 1941.
SANARELLI. L'attualità Medica, 1-2, 22, 1940.
SCOLARI. Giorn. Ital. di Dermat. e Sifilog., ottobre 1940.
SPINK e HANSEN. J.A.M.A., 115, 10, 840, 1940.
VAN DYKE, GREEN, RAKE e MC KEE., Proc. Soc. Exper. Biol. e Med., 42, 2, 410, 1939.
WHITBY. The Lancet, 1, 1210, 1938.
ID. The Lancet, 2, 1095, 1938.
WOODS. Brith. J. exper Path. 21, 74, 1940.

III.

ISTITUTO DI FISIOLOGIA UMANA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: Prof. SILVESTRO BAGLIONI.

Ricerche sull'indice linfomonocitario e sulle sue variazioni nei fanciulli predisposti alla tubercolosi curati in preventorio

Dott. CASIMIRO MANASSEI.

Lo studio delle variazioni correlative dei linfociti e dei monociti e quindi del loro rapporto numerico, è stato — circa quindici anni or sono — proposto da Cunningham e dai suoi collaboratori, come indice diagnostico e prognostico nelle infezioni tubercolari.

Numerose ricerche sono state pubblicate in quest'ultimo ventennio da AA. nazionali e stranieri sul comportamento degli elementi bianchi del sangue nella infezione tubercolare umana e degli animali e sul significato delle loro variazioni quantitative e qualitative in rapporto con il decorso della in-

fezione e quindi sul loro valore ai fini della diagnosi e della prognosi, come anche in relazione a determinati mezzi terapeutici (climatici, fisici, chimici, chirurgici, immunitari).

Tra gli elementi su cui con particolare attenzione si sono polarizzate le ricerche dei vari AA., figurano in prima linea i linfociti ed i monociti.

L'importanza della linfocitosi nel corso della infezione tubercolare umana venne messa in rilievo, or sono parecchi decenni, da Richard con la sua cosiddetta « formula di resistenza », caratterizzata da lieve leucocitosi con forte linfocitosi relativa e notevole eosinofilia. Secondo Di Guglielmo, lasciando da parte i disaccordi sul meccanismo di azione, non vi è alcun dubbio sul fatto — di unanime constatazione — che l'aumento dei linfociti nella tubercolosi corrisponde alla fase di guarigione, è l'indice di evoluzione favorevole, di forma circoscritta con tendenze regressive e con prognosi favorevole, e — per conseguenza — il comportamento della linfocitosi nella infezione tubercolare rappresenta l'indice più sensibile della resistenza organica.

Inversamente Tagliaferro trova nei casi di tubercolosi da lui studiati una frequente linfopenia, sempre più accentuata coll'aggravarsi delle condizioni generali, con l'aumentare della temperatura e con l'accentuarsi dei fenomeni di focolaio.

Palacio e Carrozzino trovano che l'indice linfocitario è soggetto a variazioni notevoli nelle varie forme della tubercolosi polmonare: nelle forme stazionarie si mantiene in limiti pressochè normali, mentre tende a diminuire nelle forme ad andamento evolutivo, e nelle regressive invece è costantemente in aumento; donde la sua importanza come elemento di prognosi.

Numerosi studi di altri Autori concordano nelle conclusioni sopracitate. Mi astengo per brevità dal riportare i nomi dei singoli ricercatori, rinviando il lettore alle indicazioni bibliografiche.

Circa il comportamento dei monociti nella infezione tubercolare, abbiamo anche un notevole numero di ricerche sperimentali: gli studi di Cunningham, precitato, e dei suoi collaboratori Sabin, Doan, Sullivan, Sugiyama e Kindwall, eseguiti con il metodo della colorazione sopravitale, sulle modificazioni dei reperti ematologici di conigli tubercolizzati con bacilli della tubercolosi bovina e, comparativamente, con quelli istologici dei tessuti prelevati e colorati con lo stesso metodo, hanno dimostrato sperimentalmente che l'infezione tubercolare provoca — secondo i detti Autori — per azione eccitante sulle cellule dell'apparecchio reticolo-endoteliale, notevole produzione di monociti, destinati successivamente alla trasformazione in cellule epitelioidi e in cellule giganti. Le stesse ricerche hanno portato alla constatazione del fatto che il numero degli elementi monocitari varia numericamente con le variazioni dello stato morboso, diminuendo col miglioramento della malattia e inversamente aumentando con l'estendersi delle lesioni.

Analoghe ricerche, eseguite con la identica tecnica dagli Autori sopracitati sulla infezione bacillare umana portarono alle seguenti conclusioni: 1) particolare importanza dei reperti ematologici ottenuti con la tecnica sopravitale, nella diagnosi e prognosi della tubercolosi umana; 2) costante aumento dei monociti nelle forme di tubercolosi polmonare ed aumento della loro attività fagocitaria: l'aumento dei monociti è proporzionato alla gravità ed alla *estensione anatomica* della malattia; 3) la linfocitosi rappre-

senta un segno di difesa dell'organismo contro la infezione bacillare ed è proporzionale al grado della difesa stessa; 4) l'esame del rapporto fra monociti e linfociti fornisce dei dati utilissimi per lo studio della resistenza organica in confronto con l'estendersi della malattia.

Riferendosi alle ricerche del Bredeck che sebbene condotte con altri metodi e partendo da altre premesse, condussero — nel 1929 — alla conferma integrale dei risultati a cui erano pervenuti il Cunningham e i suoi collaboratori, giustamente osserva il Capuani come sia assai interessante e dimostrativo il fatto che autori diversi, partendo da premesse teoriche completamente diverse ed applicando diverse tecniche, siano pervenuti a conclusioni analoghe.

Conferma dei risultati soprariportati si è avuta anche in numerosi lavori di altri ricercatori: cito i nomi di Fabris, Fichera, De Sanctis Monaldi, Angarano, Capuani, De Michelis, Fortunato, Puga e Cascelli, Geiger, Blackfan e Diamond, Bloom, Tompkins, Meyer, Schilling, ecc.

Pertanto si può concludere che la ricerca dell'indice linfomonocitario si basa sui seguenti fenomeni sicuramente accertati e oggi acquisiti, direi definitivamente, alla nostra conoscenza in fatto di ematologia della tubercolosi: 1) nelle infezioni tubercolari l'aumento percentuale ed assoluto dei linfociti corrisponde ad un aumento nelle difese organiche e della resistenza dell'organismo alle tossine bacillari ed è pertanto da considerare segno prognostico favorevole (formula ematologica di resistenza degli AA. francesi); inversamente la diminuzione dei linfociti comporta una prognosi cattiva; 2) l'aumento percentuale ed assoluto dei monociti si verifica costantemente nella infezione tubercolare; esso è l'esponente sopratutto della estensione del processo tubercolare; per conseguenza l'aumento delle cifre relative ai monociti è da considerare segno di cattivo auspicio o per lo meno di prognosi assai riservata e inversamente la loro diminuzione corrisponde a miglioramento nelle condizioni morbose e conseguentemente è un segno prognostico favorevole.

Quindi, partendo dai suesposti concetti e seguendo le affermazioni degli studiosi che se ne sono occupati, si inferisce che l'indice linfomonocitario in linea generale, tende a crescere per un doppio meccanismo, nei casi favorevoli (incremento del numeratore: linfociti, diminuzione del denominatore: monociti), tende invece a diminuire (fino all'annullamento nell'imminenza della morte) per linfocitopenia e contemporanea monocitosi.

Le ricerche sono state in grande maggioranza condotte su adulti malati di tubercolosi polmonare o di altre manifestazioni gravi della tubercolosi (meningite, ecc.) o su animali (conigli e cavie, in genere) infettati sperimentalmente.

Sono invece piuttosto scarse le ricerche sulle forme meno gravi e sopratutto su quelle dell'infanzia (Seghezzo, Ancarano).

Ho ritenuto pertanto che potesse presentare interesse una ricerca diretta a stabilire se anche nei fanciulli predisposti alla tubercolosi per precedenti familiari o ambientali (convivenza con adulti o bambini malati di forme aperte) o affetti da manifestazioni sierose e glandolari della infezione tubercolare, l'indice linfo-monocitario e le sue variazioni in seguito a cure climatiche e fisioterapiche abbiano lo stesso valore e la stessa importanza che nell'adulto.

La ricerca, oltre l'interesse scientifico, ha anche un interesse pratico, in quanto — ove sia accertato che l'indice linfomonocitario, con le sue va-

riazioni in aumento o diminuzione possa fornire, anche in questi fanciulli, utili elementi di diagnosi e di prognosi e di giudizio sull'andamento delle cure praticate e sui resultati curativi, è evidente che esso potrebbe essere sistematicamente ricercato ed utilmente usato agli scopi di cui sopra nelle collettività infantili e negli istituti che raccolgono e curano i fanciulli predisposti alla infezione tubercolare.

Ricerche personali.

Le ricerche sono state condotte su 74 bambine di età dai 6 agli 11 anni ricoverate a cura del Governatorato di Roma nella Colonia permanente preventoriale di Lanuvio (provincia di Roma), di proprietà e gestione dell'Opera Pia « Colonie Climatiche Federico di Donato ». Le bambine erano particolarmente esposte all'infezione tubercolare per convivenza con parenti tubercolotici, o alle forme più gravi di essa perchè già affette da forme specifiche sierose e glandolari, o perchè infine gracili, anemiche, iponutrite, a sviluppo ritardato.

La loro ripartizione per età al momento del ricovero risulta dalla seguente tabella:

Anni . .	6	7	8	9	10	11
Bambine .	4	8	14	19	24	5

La maggior parte di esse venivano ricoverate in Preventorio per la prima volta, alcune avevano già in precedenza usufruito di periodi di cura (in genere di breve durata: 30-40 giorni, in colonie estive), al termine dei quali erano state restituite alle famiglie.

L'eredità tubercolare figurava nel loro anamnestico (confermato da una indagine domiciliare) nel 65,3 % (eredità diretta e grave, negli ascendenti: 53,3 %; eredità indiretta, nei collaterali *conviventi*: 12 %), in parecchi casi aggravata da alcoolismo.

Si trattava di bambine sicuramente bacillizzate, che avevano convissuto più o meno a lungo con malati di tubercolosi polmonare in condizioni di miseria e di grave insalubrità ed affollamento della abitazione (dalla indagine domiciliare eseguita risultava un numero medio di abitanti di 4,6 per camera, nel 68 per cento dei casi la abitazione era composta di una sola camera).

Le manifestazioni morbose rilevate all'esame clinico delle bambine al momento dell'ingresso in Preventorio erano principalmente costituite da esiti di pleuriti recenti, da adenopatie ilari diagnosticabili clinicamente e radioscopicamente, da adenopatie cervicali e sottomascellari, da micropoliadenie generalizzate, da stati linfatici più o meno gravi con tutta la relativa sintomatologia a carico dei vari organi ed apparati (riniti, otiti, blefarocongiuntiviti, bronchiti, leucorree, manifestazioni cutanee), ed infine stati anemici più o meno gravi ed iponutrizione.

La cutireazione eseguita con tubercolina diluita al 25 %, risultava positiva in 59, ossia nell'80 % dei casi.

Allo scopo di avere dati omogenei e, ad evitare variazioni del reperto dovute ad influenze stagionali o a differenti fattori elioclimatologici (Manassei), venne preso in esame un gruppo di bambine arrivato contemporaneamente in Preventorio nel mese di novembre: il prelevamento di sangue iniziale venne eseguito subito dopo l'arrivo: le bambine durante il periodo di ricovero conducevano tutte la stessa vita collegiale, erano assoggettate alle

stesse cure climatiche (aero-elioterapia), alla stessa ginnastica respiratoria e rieducativa e frequentavano tutte la scuola elementare, naturalmente ripartite in classi a seconda della rispettiva età.

Per chi desideri conoscere il dettaglio della organizzazione curativa attuata nel preventorio mi permetto rinviare il lettore ad alcune mie precedenti pubblicazioni in argomento, citate nella bibliografia.

L'esame finale venne praticato nel luglio successivo, ossia a distanza di circa nove mesi dall'inizio della cura.

Tecnica usata: il sangue venne prelevato sempre nelle identiche condizioni, al mattino, a digiuno; i preparati, fissati e colorati col sistema May-Grünwald-Giemsa, secondo Pappenheim, con i consueti accorgimenti nell'esame, atti ad ottenere dati esattamente comparabili.

Ho creduto opportuno usare la tecnica sopracitata, perchè dovendo eseguire ricerche in tempo relativamente breve, su un numero notevole di bambine, non era possibile usare il metodo della colorazione sopravitale, usato da Cunningham e da altri ricercatori, senza correre il rischio di non arrivare in tempo ad esaminare gli strisci prelevati che, con la colorazione sopravitale, subiscono rapidamente alterazioni nell'aspetto dei vari leucociti, che dopo breve tempo rendono illeggibile il preparato. Poichè a me invece interessava avere strisci prelevati tutti contemporaneamente ma, che una volta colorati, potessero essere studiati in più giorni e, a scopo di esame comparativo adoperati anche per la ricerca di altri elementi (formula di Schilling, Arneth), ho ritenuto che la colorazione col sistema classico desse le migliori garanzie di conservazione del preparato.

Nella tabella allegata al presente lavoro, sono riportati, per ogni caso esaminato, l'età della bambina al momento dell'esame iniziale, l'indice linfomonocitario constatato all'arrivo in preventorio, l'indice linfomonocitario dopo nove mesi di ricovero e di cure, l'aumento o la diminuzione di esso, eventuali annotazioni. Sono inoltre riportate, allo scopo di fornire un elemento di confronto (non ematologico) per il giudizio di guarigione o di miglioramento, le cifre relative all'aumento del peso corporeo e del perimetro toracico medio conseguito durante il medesimo periodo di tempo.

Gli esami emocitometrici (emazie, leucociti, emoglobina, valore globulare), praticati contemporaneamente, facevano rilevare, all'arrivo delle bambine in Preventorio, stati anemici caratterizzati da ipoglobulia ed ipocromoemia, con valore globulare medio inferiore all'unità, quindi anemie secondarie da attribuire logicamente alle tare ereditarie e personali di varia natura, ma in special modo tubercolari, di cui esse erano portatrici, alla alimentazione insufficiente ed alle deficienti condizioni igieniche dell'abitazione.

Le medie aritmetiche del peso e del perimetro toracico in fase di riposo constatate all'inizio della cura sono qui appresso riportate, distinte per età:

PESO (in Kgr.) (1)

Anni	Medio	Massimo	Minimo
6	18.6	21.2	16.0
7	20.1	25.0	14.8
8	23.4	29.5	19.4
9	25.0	32.3	18.9
10	29.7	40.4	22.7
11	29.7	42.4	25.8

(1) Ritengo opportuno chiarire che le bambine ricoverate nel preventorio di cui ho da molti anni la direzione sanitaria, sono assoggettate al rilevamento di una cospicua serie di altri dati antropometrici ricercati secondo i criteri della scuola costituzionali-

PERIMETRO TORACICO IN FASE DI RIPOSO (in cm.)

Anni	Medio	Massimo	Minimo
6	54.8	57.5	52.5
7	56.3	61.0	52.0
8	59.0	63.5	53.5
9	59.4	64.0	53.5
10	63.6	75.0	58.0
11	63.6	75.5	59.5

Gli indici linfomonocitari individuali sono riferiti, come abbiamo detto, nella tabella allegata.

L'indice medio (m. aritmetica) risultante dall'esame dei preparati relativi al primo prelevamento, effettuato all'inizio della cura, aveva il valore di 2.95, quindi notevolmente inferiore non solo alle cifre date come normali per gli adulti (4, secondo Di Guglielmo), ma a maggior ragione alle cifre ritenute normali per bambine sane della stessa età (Zibordi, *Ematologia;* e Gualco, citata in Pende, *Ortogenesi*).

La escursione delle variazioni era la seguente: indice minimo, 0.6; indice massimo, 6.9.

Fatta la distribuzione in serie per il calcolo della media armonica e per rappresentare graficamente il fenomeno delle variazioni, risultavano:

Indici da 0 a 3.0 . . . . n. 49
Indici da 3.0 a 6.0 . . . . n. 23
Indici da 6.0 a 9.0 . . . . n. 2

Quindi si aveva un notevole prevalere di indici bassi e bassissimi, fenomeno che ritengo poter mettere in rapporto con le deficientissime condizioni fisiche delle bambine al momento del ricovero, con la loro certa bacillizzazione e con la scarsa mobilitazione in esse dei poteri di difesa.

Con il reperto ematologico collimavano i dati antropometrici rilevati e che quasi sempre erano inferiori a quelli di bambine sane della stessa età, condizione sociale e provenienza regionale: essi mettevano in evidenza — nelle bambine ricoverate — deficienze e deviazioni dello sviluppo, sopratutto del torace, rivelatori di minorazione nei riguardi della difesa contro le forme tubercolari, principalmente del polmone; in parecchi casi erano il risultato di forme sierose, di cui rappresentavano esiti ancora suscettibili di emendamento.

Le cure aero ed elioterapiche, dietetiche, ginnastiche e, quando era necessario, medicamentose, a cui sono state assoggettate le bambine, erano dirette — come è ovvio — ad ottenere il loro completo risanamento, ossia oltre la guarigione delle manifestazioni morbose presentate in atto al momento del ricovero anche, e sopratutto, la riparazione delle deficienze di sviluppo fisico, totali o parziali, da esse presentate in forma più o meno grave.

Le bambine sono state seguite con la massima assiduità e visitate individualmente (esame di tutti gli organi ed apparati) ogni settimana: periodicamente venivano rilevati i principali dati antropometrici utili ai fini del controllo di una regolare crescenza.

---

stica di Viola e Pende e destinati a facilitare il giudizio di deficienza o meno di determinati valori corporei e dei principali apparati e l'inquadramento individuale nei vari tipi morfologici. Qui, per ovvie ragioni di necessaria brevità, vengono riportati solo i dati suesposti.

Durante il periodo della osservazione esse sono andate, chi più rapidamente, chi più lentamente e con maggiori oscillazioni, migliorando continuamente nello stato di salute, nelle condizioni di nutrizione e di ematosi, mentre contemporaneamente si attenuavano prima e scomparivano in seguito le manifestazioni morbose presentate all'atto del ricovero.

Durante il periodo di nove mesi, preso in esame per i rilievi ematologici, l'indice ponderale delle bambine è andato aumentando, sino a sanare in gran parte il deficit iniziale: le cifre relative alle singole bambine sono riportate nella tabella allegata, le cifre medie, distribuite per gruppi di età, risultano dalla seguente tabella:

AUMENTO DEL PESO (in Kgr.)

Anni	Medio	Massimo	Minimo
6	3.1	4.2	1.2
7	4.1	5.1	2.9
8	4.4	7.2	1.9
9	6.2	10.3	3.8
10	5.4	8.9	2.6
11	7.5	9.2	5.4

Così anche nel perimetro toracico medio si ottenevano contemporaneamente gli aumenti sottonotati, particolarmente importanti come indizio di miglioramento della funzione respiratoria:

AUMENTI DEL PERIMETRO TORACICO IN FASE DI RIPOSO (in cm.)

Anni	Medio	Massimo	Minimo
6	3.0	4.0	1.5
7	3.7	5.2	2.5
8	3.7	6.7	0.7
9	5.5	8.0	2.5
10	4.0	7.2	1.5
11	5.1	7.0	4.0

Incrementi notevoli si potevano constatare anche in altri indici (come quello di Hirtz), utili ai fini del giudizio sulla efficacia della ginnastica respiratoria, sistematicamente praticata dalle bambine, all'aria aperta, sotto la guida delle loro insegnanti ed assistenti, dirette dal medico.

È da rilevare che gli aumenti di peso conseguiti durante i nove mesi di cura presi in esame sono notevolissimi e di parecchio superiori ai dati annui di crescenza rilevati da Pagliani e più recentemente dai ricercatori della scuola del Pende, per fanciulle della stessa età; il fatto è importante quando si consideri che le bambine presentavano all'inizio della cura deficienze più o meno gravi, ma costantemente presenti, dell'indice ponderale, per insufficiente alimentazione o difetti dell'alimentazione: gli aumenti conseguiti come risultato di una oculata e sistematica azione curativa, facevano sì che in gran parte o in tutto venissero sanate tali deficienze.

Dopo nove mesi di ricovero venne praticato a tutte le bambine un nuovo esame ematologico per la ricerca dell'indice linfomonocitario: l'esame dei singoli dati per ogni bambina fa notare che l'incremento più o meno notevole si è verificato in 54 casi, corrispondenti al 73 % dei soggetti presi in esame,

N.°	Cognome e nome	Età (anni)	Indice L. M. iniziale	Indice L. M. finale	Variazione	Aumento indice ponderale in kg.	Aumento perimetro toracico medio (in cm.)	Osservazioni
1	L. Franca	6	3,1	2,8	—	3,1	4,0	
2	S. Assunta	7	1,2	4,1	+	4,9	4,5	
3	F. Pierina	7	0,6	3,7	+	2,9	4,2	
4	M. Cesarina	6	1,9	6,7	+	1,2	1,5	
5	C. Rosa	7	5,7	3,0	—	3,4	2,5	Angina.
6	L. Fedora	7	0,8	3,5	+	4,2	3,2	
7	S. Gina	9	2,0	2,6	+	4,8	3,5	
8	B. Ernesta	6	2,6	6,6	+	4,2	3,5	
9	G. Liliana	9	2,4	9,7	+	4,6	3,0	
10	N. Zelia	7	2,9	5,0	+	4,5	3,5	
11	S. Arnalda	8	1,9	8,4	+	5,1	1,0	
12	De C. Ida	8	2,3	6,0	+	3,7	3,7	
13	Di N. Concetta . . .	6	2,6	4,1	+	3,9	3,0	
14	B. Adelaide	8	2,1	4,1	+	3,7	6,2	
15	S. Giuseppina . . .	7	2,9	4,2	+	4,9	5,2	
16	F. Fulvia	8	2,9	11,1	+	1,9	0,7	
17	L. Annunziata . . .	7	2,5	6,3	+	3,1	2,5	
18	B. Elsa	7	2,9	9,5	+	5,1	4,2	
19	B. Velia	8	2,4	7,4	+	4,4	3,2	
20	C. Caterina	8	1,6	4,0	+	5,8	5,5	
21	P. Amalia	8	4,3	5,9	+	4,5	4,7	
22	R. Luciana	8	3,2	2,6	+	5,4	6,7	
23	B. Valeria	8	2,5	2,5	=	4,4	2,5	
24	P. Antonietta . . .	10	4,4	7,4	+	5,0	3,7	
25	F. Liliana	8	2,6	4,0	+	4,5	3,0	
26	M. Vittoria	10	2,5	3,2	+	3,4	3,5	
27	T. Vittoria	10	2,1	4,9	+	8,9	6,7	
28	F. Giuseppina . . .	9	2,7	6,4	+	5,7	6,2	
29	C. Antonietta	9	2,1	3,1	+	6,3	6,8	
30	G. Caterina	9	1,9	2,3	+	4,6	4,7	
31	A. Adriana	8	1,9	5,1	+	5,7	4,2	
32	B. Anna	9	5,3	3,4	—	6,1	6,0	
33	B. Iside	8	1,9	5,6	+	1,9	1,2	
34	A. Maria	9	3,1	2,8	—	3,8	2,5	
35	P. Agnese	9	1,2	2,1	+	7,7	5,5	
36	L. Gina	9	1,9	2,8	+	6,3	6,5	
37	B. Adriana	9	4,5	5,0	+	3,8	3,2	

N.°	Cognome e nome	Età (anni)	Indice L. M. iniziale	Indice L. M. finale	Variazione	Aumento indice pon'erale in kg.	Aumento perimetro toracico medio (in cm.)	Osservazioni
38	De S. Vanda	8	1,4	12,1	+	3,4	4,0	
39	P. Elisabetta	11	3,2	3,4	+	9,2	7,0	
40	R. Adriana	8	3,0	2,8	—	7,2	5,2	
41	B. Ezilda	9	1,4	3,8	+	10,1	7,2	
42	D. Aida	10	2,1	3,5	+	4,1	4,0	
43	M. Sandra	11	1,8	3,7	+	2,5	5,5	
44	R. Gina	9	2,6	4,4	+	7,7	8,0	
45	P. Giulia	10	2,3	3,7	+	5,5	4,0	
46	G. Vanda	9	3,0	4,2	+	6,4	5,5	
47	M. Silvana	9	4 4	3,9	—	10,3	8 0	
48	P. Maria	10	4,8	7,0	+	3,9	4,2	
49	P. Silvia	10	1,5	5,4	+	6,0	6,2	
50	G. Liliana	10	1.5	2,4	+	6,8	5,0	
51	C. Lidia	9	4,4	8.0	+	6.0	2,5	
52	I. Iole	10	1,9	1,5	—	6,8	4,5	
53	F. Giuseppina	10	2,1	3,5	+	7,1	5,5	
54	L. Fernanda	11	6,6	3,5	—	7,3	4,2	Adenopatia specifica.
55	G. Tisbe	10	3,0	4,8	+	6,2	2,5	
56	P. Adele	10	6,9	5,7	—	7,4	4,0	
57	R. Rosa	9	1,8	5,3	+	9,3	12,5	
58	R. Giulietta	10	4,0	3,3	—	3,9	2,5	
59	P. Liliana	10	3,4	3,8	+	5,8	6,0	
60	F. Bianca	10	3,7	6,3	+	4,2	2,5	
61	A. Luisa	9	0,8	3,8	+	6,7	5,7	
62	M. Leonora	11	3,4	5,1	+	6,8	5,0	
63	C. Gabriella	9	2,0	5,3	+	5,6	4,2	
64	P. Carolina	10	5,2	3,4	—	8,3	7,2	
65	L. Francesca	10	6,0	3,1	—	4,4	3,7	Bronchite lieve.
66	B. Lea	10	4,3	3,7	—	4,5	3,2	
67	P. Ernesta	10	5,6	6.0	+	5,1	3,2	
68	B. Assunta	10	2,5	1,4	—	3,7	1,7	Tonsillite.
69	B. Olga	9	3,4	2,5	—	4,2	3,7	
70	R. Vanda	10	5,4	3,5	—	2,6	1,5	
71	R. Augusta	10	1,6	3,0	+	5,5	4,0	
72	M. Paolina	11	5,9	3,6	—	5,4	4,0	
73	F. Desdemona	10	2,7	3,2	+	8,4	4,7	
74	D. C. A. Maria	10	5,9	3,9	—	6,0	2,2	

una diminuzione si è verificata in 19 casi (25.6 %), nessuna variazione in un caso (1.3 %). Per alcuni di essi è possibile spiegare la diminuzione con una malattia intercorrente (coriza, angina, imbarazzo gastrico febbrile) causa di un temporaneo turbamento dell'equilibrio raggiunto, verificatasi in epoca di poco precedente il prelevamento finale, in un caso con una adenopatia specifica laterocervicale insorta negli ultimi mesi del periodo di osservazione, e che del resto venne successivamente a perfetta guarigione, per altri pochi infine non è possibile trovare la ragione della diminuzione dell'indice linfomonocitario, coesistente con un notevole incremento dell'indice ponderale, toracico, di Hirtz e con condizioni generali buone della bambina; questi casi valsero ad ogni modo a far intensificare la sorveglianza sulle bambine nelle quali si erano verificati, senza che anche nei mesi successivi si presentasse nessun nuovo fenomeno morboso di natura, anche sospetta, tubercolare.

Possiamo quindi concludere che nella grande maggioranza dei casi da noi studiati l'aumento dell'indice ha coinciso con la guarigione o con il miglioramento del soggetto esaminato, mentre una diminuzione dell'indice è stata in genere l'esponente di un transitorio indebolimento dei poteri di difesa — anche per non gravi malattie intercorrenti —: pertanto, in questi ultimi casi, in considerazione della labilità dell'equilibrio umorale e immunitario dimostrato dalle dette bambine, ha consigliato qualche riserva prognostica circa la loro completa e duratura guarigione.

I dati medi (m. aritmetica) e la escursione delle variazioni risultanti dall'esame praticato dopo nove mesi di cura, sono qui appresso riportati.

Indice medio	4.59
Indice minimo	1.4
Indice massimo	12.1

La distribuzione seriale dei dati raccolti risulta dal seguente quadro:

Indici da 0 a 3.0	n. 14
Indici da 3.0 a 6.0	n. 46
Indici da 6.0 a 9.0	n. 10
Indici da 9.0 a 12.0	n. 4

L'esame comparativo degli elementi risultanti dall'esame iniziale e da quello finale pone in rilievo che durante il periodo di osservazione si erano verificate le seguenti modificazioni nell'indice linfomonocitario:

1) un aumento notevole dell'indice medio (da 2.95 a 4.59);

2) una elevazione dell'indice minimo (da 0.6 a 1.4);

3) una notevole elevazione dell'indice massimo (da 6.9 a 12.1).

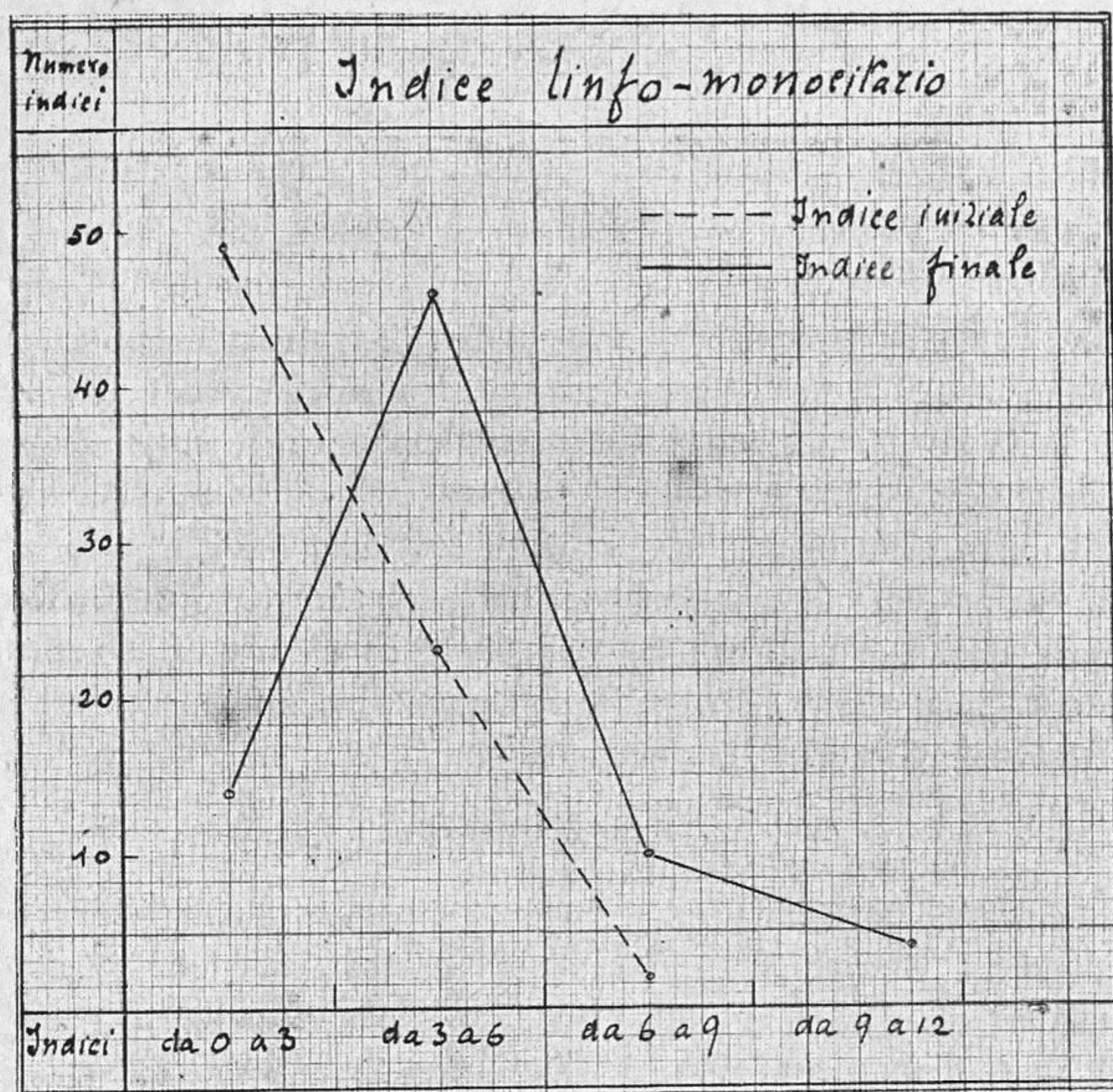
L'analisi della distribuzione seriale dei valori trovati fa rilevare:

4) una notevole diminuzione del numero degli indici bassi (da 0 a 3.0): esame iniziale n. 50, esame finale n. 14;

5) il raddoppiamento del numero degli indici medi (da 3.0 a 6.0): rispettivamente 22 e 46;

6) un considerevole aumento del numero degli indici alti (da 6.0 a 9.0): rispettivamente 2 e 10;

7) la presenza di alcuni indici notevolmente alti (da 9.0 a 12.0);

8) lo spostamento del numero indice della media armonica dal 1° gruppo (esame iniziale, n. 50) al 2° gruppo (esame finale, n. 45) ossia una elevazione dell'indice di maggiore frequenza;

9) la distribuzione seriale degli indici graficamente rappresentata (V. grafico allegato), dimostra inoltre la tendenza degli indici risultanti dall'esame finale a disporsi secondo la curva binomiale di Gauss (a cappello di carabiniere) mentre quelli risultanti dall'esame iniziale sono rappresentati da una linea discendente pressochè retta: anche questo fenomeno dimostra il ritorno alla normalità degli indici del 2° esame, mentre è evidente l'anormalità del reperto iniziale. Dal grafico appare chiaro inoltre lo spostamento a destra della linea che rappresenta l'indice finale, ossia l'aumento dei valori alti e notevolmente alti e contemporanea diminuzione dei valori bassi: si vede infine chiaramente lo spostamento a destra (in aumento) dei valori medio-normali trovati nel reperto finale.

Gli esami ematologici complementari, praticati contemporaneamente, denotavano evidente miglioramento della ematopoiesi e della cromoemia, e precisamente aumento complessivo (circa 1/5 della cifra iniziale) — in tutte le età — della cifra media delle emazie; lieve diminuzione dei leucociti, ricondotti alla cifra medio-normale; aumento medio complessivo della emoglobina di circa 1/4 del valore iniziale; aumento conseguente del valore globulare.

Dirò incidentalmente che anche in queste ricerche è emerso il fatto, da me già segnalato parecchi anni or sono, che la reazione eritrocitopoietica segue, rimanendo proporzionalmente alquanto inferiore, ad una azione ipere-mocromica, ossia che specialmente gli stimoli derivanti dalle irradiazioni solari hanno una azione più rapida ed efficace sulla produzione del pigmento ematico che non su quella degli eritrociti, che richiede più tempo e in genere si mantiene in limiti proporzionalmente più bassi.

Il giudizio clinico globale, basato sull'esame dettagliato dei singoli organi ed apparati, sui dati e indici antropometrici rilevati e paragonati con i dati medio-normali di fanciulle della stessa età, regione e condizione sociale, ed infine dei reperti emocitometrici, come anche sui risultati scolastici conseguiti, rivelatori di normalizzazione delle facoltà psichiche, portava alle seguenti conclusioni:

guarigioni n. 59, ossia il 79.7 % dei casi presi in esame;
miglioramenti più o meno notevoli 15, ossia il 20.2 %;
condizioni invariate 0.

Ritengo pertanto di potere, in base a tutto quanto è stato sopra esposto, concludere che anche il notevole incremento verificatosi nell'indice linfo-monocitario e le altre particolarità delle sue variazioni, sopra illustrate, siano in rapporto con la guarigione o il miglioramento delle bambine curate e con l'aumento delle difese umorali e tissulari antibacillari e che, conseguentemente il detto indice sia da ritenere un utile elemento diagnostico e prognostico anche nelle forme e nell'età da me prese in esame, così come per la valutazione dei risultati curativi ottenuti, sopratutto quando dell'indice stesso vengano seguite le variazioni in corso di cura.

RIASSUNTO

La ricerca dell'indice linfomonocitario, praticata su 74 bambine di età scolastica, ricoverate in Preventorio per cure antitubercolari, ha dimostrato durante il periodo di osservazione un aumento notevole dell'indice medio, una elevazione dell'indice minimo ed una notevole elevazione dell'indice massimo. L'analisi della distribuzione seriale dei valori iniziali e finali e la rappresentazione grafica di essi dimostrano la tendenza degli indici al ritorno alla normalità in seguito alle cure praticate. I reperti ematologici sono confrontati con quelli risultanti dagli esami clinici e antropometrici contemporaneamente praticati e che concordemente dimostrano la guarigione o il notevole miglioramento delle bambine prese in osservazione.

BIBLIOGRAFIA

Alix y Alix J., Manrique C. - Progresos de la Clin., 43, luglio 1935.
Angarano D. - Pediatria, 15 ott. 1926 e 15 dic. 1926.
Abaza M. S. - J. Egyptian M. A., n. 15, 1932.
Ausbach H. - Fortschr. d. Med., dic. 1932.
Anderson C. A. - M. Bull. Vet. Adm., mag. 1932.
Arloing F. - Compt. rend. Soc. de Biol., dic. 1927.
Abt J. A.-Herrmann J. - M. Clin. North America, luglio 1928.
Alexandrowa F. I.-Zhevelik S. N. - Russk. Klin., apr.-mag. 1929.
Angelini - citato da D'Aulerio e Giovannoni.
Ananiadès B.-Hadziolos B. - C. R. Soc. d. Biol., 113, 1933.
Arany L. - Monatschr. f. Kinderh., 48, 1930.
Aloigi S. - Riv. di pat. e clin. d. Tuberc., gen. 1930.
Achrem-Achremowitsc R. M. - Ztschr. f. tuberk., 58, 1930.
Barbara M. - La costituzione degli eredotubercolosi, Cappelli, Bologna, 1929.
Buchheim J. - Beitr. z. Klin. d. Tuberk., n. 66, 1927.
Baquero Gil e Navarro Gutierrez R. - Arch. de Med. Cir. y Especialid, 18 nov. 1933.
Bosworth E. B. - Am. Rev. Tuberc., mar. 1931.
Blackfan K. D. e Diamond L. K. - Amer. J. Dis. Children, 37, 1929.
Id. - South. M. J., mar. 1929.
Bloom W. - Klin. Wochschr., 1929.
Id. - Folia haematol., 39, 1926 e 37, 1928.

BREDECK I. F. - Am. Rev. Tuberc., lug. 1929 e apr. 1933.
BROCK B. L.-BLACK S. - Amer. Rev. Tuberc., 24, 1931.
BRUGSEMANN A.-AROLD C. - Ztschr. f. Hals, Nasen u. Ohrenh., 30, 1932.
BEHMANN J. - Beitr. z. Klin. d. Tuberk., 67, 1927.
BRUNI A. C. - Boll. d. Soc. ital. di Biol. sperim., 1929.
BRINKMANN E. - Med. Klin., lug. 1929.
BRDICZKA G. - Beitr. Z. Klin. d. Tuberk., 72, 1929.
BESANÇON F.-WEIL M. P. - Ann. de Méd., 21, 1927.
BERRI P. - Clin. med. ital., 58, 1927.
BECKER (SÜLZHAIN) - Ztschr. f. Tuberk., 51, 1928.
BONSDORFF (von) A. - Finska lak.-Sallsk. handl., feb. 1928.
BERGER G. - Riv. di pat. d. app. resp., ag. 1932.
BASEL F. - LEWEK G. - Arch. f. wissenschr. u. prak. Tierh., ag. e ott. 1928.
BRIEGER H. - Folia haemat., 37, ott. 1928.
BROCK B. L. - Amer. Rev. Tuberc., giu. 1930.
BIRKHAUG K. E. - Ann. Inst. Pasteur, ott. 1933.
BIRKHAUG K. E. - Acta Path. et Microbiol. Scandinav., Supp. 26, 1936.
BIRKCAUG K. E. e GUTHE T. - Acta Tuberc. scandinav., 11, 1937.
BRESCI L. - Riv. di Patol. e Clin. d. Tuberc., 10, 30 aprile 1936.
CAPUANI G. F. - La clin. med. Ital., n. 5-6, 1930.
CISI C. - Riv. Clin. Ped., maggio 1927.
CATTANEO - Ad. Sez. Emiliana Soc. Ital. Pediatria, dic. 1924.
COMIS A. - Compt. rend. Soc. de Biol., nov. 1930.
CUMMING S. L. - J. Roy. Army M. Corps, feb. 1931.
CUNNINGHAM R. S.-TOMPKINS E. H. - Am. Rev. Tuberc., 17, 1928.
CUNNINGHAM, SABIN, SUGIYAMA, KINDWALL. Bull. of the Johns Hopkins Hosp., 1925.
CUNNINGHAM e TOMPKINS. Bull. of the Johns Hopkins Hospital, 1928.
CUMMINS S. L.-ACLAND C. M. - Tubercle, ott. 1927.
CAMP W., LUTON F. H., TOMPKINS E. H., CUNNINGHAM R. S. - Am. Rev. Tuberc., ott. 1928.
CIACCIO C.-TRIMARCHI G. - Boll. Soc. Ital. di Biol. sper., nov.-dic. 1926.
CURPHEY T. J.-RUSSELL H. K. - Amer. Rev. Tuberc., 25, 1932.
CASCELLI G. - Studium, nov. 1928.
CERVIA T. e WILDIRET. - Arch argent. de enferm. de ap. respir. y tuberc., 7, 1939.
DI GUGLIELMO. Ematologia, nel Trattato della Tubercolosi, diretto da L. Devoto, Milano, Vallardi, 1931.
DIAMANTI C. - Tubercolosi, n. 23, ag. 1931.
D'AMORE S. - Gazz. d. Osp., 29 genn. 1933.
DE SANCTIS MONALDI T. - Ann. Inst. Pasteur, genn. 1930, e Haematologica, 12, 1931.
DUREL W. I. - New Orleans M. e S. J., gen. 1929.
DE BERNARDINIS V.-D'ALESSANDRO R. - Lotta contro la tuberc., apr. 1932.
DARANYI. Budapesti Orvosi Uisag, sett. 1930.
DUNLOP D. M. - Edimburgh Med. J., mar. 1930.
DE SANCTIS MONALDI T. - C. R. Soc. d. Biol., ott. 1929-mar. 1930.
D'AULERIO M.-GIOVANNONI D. - Rass. di Clin. Ter. e Sc. Affini, 1934.
DI NATALE (citato da Rabboni e Malato).
DE MICHELIS. Minerva Med., feb. 1930.
EVERSBUSCH. - Beitr. z. Klin. d. Tuberk., 65, 1926.
ESCANAVERINO A. - Cron. med. quir. d. S. Habana, ag. 1929.
EGOROFF A.-NEWRAIEFF G. A. - Zschr. f. Klin. Med., 1929.
EPSTEIN A. - Arch. internat. de Méd. Expérim., ott. 1927.
FERRATA A. - Emopatie, Soc. Ed. Libr. Milano, 1934.
FABRIS A. - Pediatria Arch. di Pat. e Clin. Ped., 2, 1927.
FABRIS A. Lotta contro la tubercolosi, gen. 1934.
ID. - Lotta contro la tubercolosi, giu. 1938.
FICHERA S. - Riforma med., n. 34, 1933.
FINNER L. L. - Am. Rev. Tuberc., giu. 1930.
FIIMÖDT-MÖLLER C. e BARTON R. M. Tubercle, sett. 1933.
FLINN J. W.-FLINN A. S. - Nat. Tuberc. a. Tr., 20, 1929, e 26, 1930.
FRIEDMANK E.-DAMESHEK W.-HARVES J. B. - Amer. Rev. Tuberc., 25, 1932.
FLINN G. W. e altri - Am. Rev. Tuberc., mag. 1933.
FUEJO GARCIA D. - Rev. españ. de Tuberc., 1932.
ID. - Prensa Med. Habana, 1932.

FORKNER C. E. - J. Exper. Med., feb. 1929.
FLINN J. W. - Ann. Int. Med., gen. 1929.
FRENDENTHAL A. - Hospitalstidente, Kopenhagen, 1927.
FLACK R. E.-SCHEFF L. D. - Am. J. Med. Sc., gen. 1927.
FÖRTIG H.-WEHSARG F. - Beitr. z. Klin. d. Tuberk., 65, 1927.
FOGLIANI U. - Riv. di pat. e clin. d. Tuberc., 8, 1934.
FORTUNATO. - Rif. Medica, 1921.
GRIESBACH. - Ztschr. f. Tüberk., 1930, 56.
GEIGER I. T. - Am. Rev. Tuberc., n. 23, 1931.
GLASS B.-GOLAB W. - Polska gaz. Lek., ott. 1932.
GENNARI C. - Boll. d. spec. med.-chir., 4, 1930.
GUTSTEIN M. - Ztschr. f. Tüberk., 1930.
GRÄVINGHOFF. - Monatschr. f. Kinderh., 53, 1932.
GABLE J. J.-COOLEY B. H. - J. Oklahoma M. A., lug. 1932.
GRIGOROWA O. - Monatschr. f. Kinderh., 36, 1927.
GUGELOT P. C. - Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., sett. 1927, ott. 1928, feb. 1929.
GRIESBACH R.-GARCIA DEL REAL E. - Progresos de la clin., sett. 1929.
GEGETCHKORI N. - Ztschr. f Tuberk., 48, 1927.
GRIDNEY A. P. - Vrach. dielo, 10, 1927.
GOGLIA G. - Morgagni, 68, 1926.
ID. - Giorn. di Clin. Med., 8, 1927.
GUEGUETCHKORI. - Rev. de la Tubercolose, 9, 1928.
GONZALEZ GUZMAN I. - Arch. latino-am. de cardiol. y hemat., n. 2, 1932.
GOTTLIEB R. - Am. Rev. Tuberc., n. 25, 1932.
GUARINO R. - Boll. d. Sc. Med., Bologna, 8, 1930.
GROSS R.-WADEL G. - Beitr. z. Klin. d. Tuberk., 74, 1930.
GABE E. - Tuberkulose, 13, 1933.
GUALCO S. (cit. in Pende - *Ortogenesi*).
GRIMAL R. - Compt. rend. Soc. de Biol., 128, 1938.
HAMIL B. M. - Tuberculosis (Habana), sett. 1931.
ID. - Am. J. Dis. Children, mag. 1931.
HEISSEN F. - Monatschrift f. Kinderheilk, ag. 1926.
HERMANN R. - *Die Praxis des Hämogramms in der Diagnostik d. Lungentuberk.* J. A. Barth., Leipzig, 1933.
HAUER e NITSCHE. - Verhandl. d. deutsch. orthop. Gesellsch., 1931.
HÜET G. J. - Nederl. tijdschr. v. Geneesk, nov. 1929.
ID. - Nederl. maandsehr. v. Geneesk., 1929-30.
HELBACH H. - Ztschr. f. Tuberk., 49, 1927; 50, 1928.
HINDERSIN L. - Ztschr. f. Tuberk., 52, 1928.
HERRMANN E. T. - Minnesola med., dic. 1928.
HERMES H. - München. med. Wchenschr., 75, 1928.
HOEUGTON L. E. - Tubercle, 13, 1932.
HUGHES T. A.-SHRIVASTAVA D. L. Brit. Med. J., ag. 1930, e Indian J M. Research, 19, 1931
HELMREICH E. - Extrapulm. Tuberk., 2, 1930.
KAUFFMANN S. W.-NEKLUDOW W. N. e altri. Acta med. Scandinav., 82, 1934.
KAWANISHI T. - Mitt. a. d. med. Akad. zu Kioto, 6, 1932.
KLINGENSTEIN R. - Klin. Wochenschr., dic. 1931.
KAMINSKY J. - Am. J. M. Sc., ott. 1933.
KATO K. - J. Pediat., 7, agosto 1935.
JANAS A. - Rev. Stiint. Med., nov. 1930.
JONES W. C.-CROCKER F. L. - J. Lab. e Clin. Med., feb. 1927.
JORDAN H. E. - Virginia M. Monthly, mar. 1927.
LUCACER e REALMUTO. Ann. di Med. e Med. Sper., 1929, vol. XIX.
LAWRENCE J. S.-TODD H. - Folia haemat., 44, 1931.
LUCACER M. - Ann. di Clin. Med., 1929.
LEITNER. - Beitr. z. Klin. d. Tuberk., 78, 1931.
LANZA G. - Clin. Med. Ital., apr. 1933.
LUPU N. G.-PAPAZIAN R. - Bull. et mém., Soc. méd. d. Hôp. de Bukarest, feb. 1930. - Rev. Stiint. Med., ott. 1930.
LONERO G. - Gazz. d. Osp., sett. 1928.
LEGUEU F.-FISCH. Bull. Soc. franç. d'urol., 7, 1928.
LOMBARD R. - Marseille Méd., 2, 25 ottobre 1936.

MORRISS W. H. e TAN S. H. - Amer. Rew. Tuber., dic. 1927.
MAREGGIANI G. - Lotta contro la tubercolosi, n. 7, 1933.
MANASSEI C. - Atti IV Congresso Talassoterapico Nazionale, Trieste, 1931.
ID. - Ped. Med. Prat., 1932.
ID. - Atti VIII Cong. Naz. Igiene, Roma, 1932.
ID. - *La col. permanente Maresc. Diaz, etc.* Città di Castello, Un. Arti Grafiche, 1932.
ID. - Atti XXIV Congr. Ass. Med. Ital. Idroclimatologia, etc. Roma, 1937.
MEDLAR E. M.-KASTLIN G. I. - Am. Rev. Tuberc., dic. 1927.
MULLER G. L. - New Engl. J. Med., ag. 1934.
MICHELAZZI A. M. - Riv. di pat. e clin. d. Tuberc., 31 dic. 1931.
MEDLAR E. M.-PASQUERA G. S. - Am. Rev. Tuberc., apr. 1931.
MARI MARTINEZ M. - Arch. Cardiol. y hemat., dic. 1932.
MALCANGI L. - Pensiero Medico, apr. 1930.
MATTAUSCH F. - Beitr. z. Klin. d. Tuberk., 41 e 70, 1928.
MASUDA H. - J. Chosen M. A., 73, 1927.
MEDLAR E. M.-KASTLIN G. I. - *Am. Rev. Tuberk.*, dic. 1927.
ID. - Tubercle, feb. 1928.
MÜLLER H. - Folia haemat., dic. 1929 e ott. 1930.
MC ALPIN K. R. - New York State J. Med., 28, 1928.
MAS Y MAGRO F. - Rev. med. de Barcelona, gen. 1932.
MEYER. - Rev. de Hyg. y Tubercolosis, nov. 1926.
MESSINI M. - Atti R. Ist. Ven. Sc. Lett. e Arti, 90, 1931.
MAXIMOW ALEX. R. - Arch. f. exper. Zellforsch. 5, 1927-28.
MARCONI P. - Riv. di Patol. e Clin. d. Tuberc., 11, 30 aprile 1937.
MEINBERG J F. - Brasil Med., 49, 7 settembre 1935.
MÜLLER G. L. - New Engl. J. med., 211, 9 agosto 1934.
MURANO G. - Acta Paed., 22, 1938.
ID. - Pediatria, 45, dicembre 1937.
NOVAKOVITCH D. - Voj. San. glasnik., 2, 1931.
NASTA M.-BLEICHMANN M. - Comp. rend. Soc. Biol., 98, 1928 e 101, 1929.
OLIVERO C. - Riforma Medica, ag. 1927.
OATWAY W. H. - Am. Rev. Tuber., gen. 1930.
OESTREICH C. - Beitr. z. Klin. d. Tuberk., 80, 1932.
OCKEL G. - Ztschr. f. ärtzl. fortbild., gen. 1933.
OUDENDAL F. L. - Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., sett. 1928.
OUTEIRIÑO NUÑEZ J. - Arch. cardiol. y hemat., giu. 1933.
OLDENBURG F.-SEÏSOFF C. - Beitr. z. Klin. d. Tuberk., 77, 1931.
PENDE N. - Riforma Med., 47, 1931.
ID. - *Trattato di Biotipologia umana, individuale e sociale.* Vallardi, Milano, 1939.
ID. - *Scienza dell'ortogenesi.* Vallardi, Milano. 1939.
PALACIO J. - Rev. asoc. Med. Argent., dic. 1932.
PALACIO J.-CARROZZINO J. - Prensa Med. Argent., gen. 1927.
POZZI L.-VIDOLI M. - Arch. d. Ist. Bioch. Ital., febbr. 1931.
PIREZ-CANTO C. - An. de Univ. de Chile, n. 8, 1930.
PITTALUGA G.-GARCIA F. - Arch. cardiol. y hemat., 1929.
ID. - Arch. españ. de pediat., 1929.
ID. - Ann. Inst. Pasteur, 43, 1929.
PETERSEN W. F.-SEVINSON S. A. - Am. Rev. Tuberc., nov. 1928.
PANZA P. T.-DUCCO C. - Semana med., gen. 1928.
PINKHOFF J. - Nederl .Tijdschr. v. Geneesk., gen.-mar. 1929.
PUCA A.-CASCELLI P. - Morgagni, 69, feb. 1927.
PRUNELL A. - An. de Fac. de Med. Montevideo, 12, 1927, e Compt. rend. Soc. de Biol. 95,1926.
PONTONI L. e BELLI M. - Clin. Med. Ital., dic. 1931, gen. 1932.
REZZESI F. D. - Riv. di Patol. Sperim., 9, 1932.
REICH e REICH. - Am. J. med. Sc., n. 186, ag. 1933.
RICHARD. - Provence Médicale, 1908.
RABBONI F.-MALATO M. - Lotta contro la tuberc., 8, 1933
REALE M. - Beitr. z. Klin. d. Tuberk., 82, 1933.
RUSSEW R. - Beitr. z. Klin. d. Tüberk., 1928, 68.
ROGERS P. M. - New Engl. J. Med., 198, 1928.
REJLLY. - Amer. Rev. Tuberc., 25, 1932.
RESINELLI G. - Riv. di pat. e clin. d. Tuberc., apr. 1931.

RIEUX J.-LE BOURDELLÈS B. - Le sang dans la tuberculose, 1933.
SABIN F. R.-DOAN C. A. - J. experimental med., ott. 1927.
SABIN F., R.-DOAN C. A.-FORKNER C. F. - National Tuberc. Assoc. Transact., 24, 1928 e J. Exper. Med., dic. 1930.
SULLIVAN M.-JONES P. H. - Amer. J. Med Sc. 185, giugno 1933.
SEGA A. - Monociti e rapporto linfomonocitario, etc., sett. 1932.
SARDO B. - Riv. di Patol. e Clin. d. Tuberc., giu. 1933
SEGHEZZO G. B. - Riv. Clin. Ped., mar. 1935.
STURM R.-KESTER A. F. - Zeitschr. f. Tüberk., 67, 1933.
SMITHBURN K. C. - J. Exper. med., n. 56, 1932.
SABIN F. - Nat. Tuberc. Ass. Transact., 1931, e Tubercle, feb. 1932.
STERNBERG T. - Beitr. z. Klin. d. Tuberk., 73 e 74, 1930.
STAMM M. - Ztschr. f. Tuberk., 60, 1931.
SAN EMETERIO E. - Rev. de hig. y de la Tuberc., sett. 1931.
SYLLA A. - Med. Klin., mag. 1932.
SCHNIEDER E. A. - Med. Welt., lugl. 1929, e Beitr. z. Klin. d. Tuberk., 73, 1930.
SCHWARZ E. - Pediatria, feb. 1932.
SCHULTZE E. - Med. Klin., 24, 1928.
STENDTNER K. - Beitr. z. Klin. d Tuberk., 68, 1928.
SCHUNTERMANN C. E. - Beitr. z. Klin. d. Tuberk., 67, 1927.
SIRIGNANO G. - Rinasc. Med., mag. 1929.
SZOUR et BERGENHAUM. - Presse Méd., n. 6, gen. 1937.
SMITH CARL H. - Am. J. med. Sc., ag. 1931.
SCHILLING. - Med. Klin., 1926.
ID. *Das Blutbild und seine klinische Verwertung.* Jena, Fischer, 1926.
SPECTOR. - Amer. Rev. Tuberc., 1930.
STSCHEDROWITZKY S. Q. e altri. - Ztschr. f. Tuberk., 59, 1930.
SCARTAZZINI H. - Beitr. z. Klin. d. Tuberk., 64, 1926.
TAGLIAFERRO E. - Riv. d. Pat. app. resp., nov. 1932.
TOROSIEWICZ-CYBULSKA E. - Polska gaz. lek., nov. 1932.
TRICOINE R. - Compt. rendus Soc. de Biol., feb. 1930.
TUMANOWSKY M. M. - Vrach. Gaz., 31, 1927.
TIMOFEJENSKY A. O.-BENEWOLENSKAYA S. C. - Virchow's Arch. f. path. Anat., 264, 1927.
TRAVAGLINI V. - *Milza e tubercolosi*, etc. Napoli, Trinchera, 1927.
TOMPKINS E. H. - Amer. Rev. Tuberc., dic. 1929
VAN BRERO F. S. L. - Nederl. Maandschr. v. Geneesk., 15, 1928.
ID. - Rév. franç. de pédiatr., feb. 1929.
VÉLEZ F. I. - Vida Nueva, feb. 1928.
VERDES MONTENEGRO J. - Progresos de la clin., apr. 1933; Rev. ibero-am. de cién. méd., lug. 1933.
VOGEL. - Ztschr. f. Hals-Nasen u. Ohrenh., ott. 1926.
VOS. Zeit. f. Tüberk, 55, 1930 e 61, 1931.
VORTISCH R. - Beitr. z. Klin d. Tüberk., 91, 1938.
WASSMUND H. - Tuberkulose, ott. 1930.
WEICHSEL. Med. Klin., 1920, n. 51.
WIESE O. - Ztschr. f. Tuberk., 50, 1928.
WELTMANN O.-PAULA F. - Ztschr. f. Klin. Med., 118, 1931.
YAMAGUCHI T. - Kekkaku, 10, 1932.
ZIBORDI - *Ematologia infantile normale e patologia.* Ist. Edit. Sc., 1925.
ZEYLAND J. - Beitr. z. Klin. d. Tuberk., 83, 1933.

FINE DEL VOLUME XLVIII (*Sezione Medica*)

Roma, 1941 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier. C. FRUGONI, dir. — A. POZZI, resp.